

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

(Travail des Services et des Laboratoires des Professeurs Chauffard et Pierre Marie)

ANNÉE 1911

THÈSE

350

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FIXATION DES POISONS

SUR

LE SYSTÈME NERVEUX

PAR

GUY LAROCHE

Ancien Interne Lauréat des Hôpitaux de Paris

Né à Paris, le 29 mars 1884



Président : M. CHAUFFARD, Professeur



PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

JULES ROUSSET

1, rue Casimir-Delavigne et rue Monsieur-le-Prince, 12

1911

1879

350

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

(Travail des Services et des Laboratoires des Professeurs Chauffard et Pierre Marie)

ANNÉE 1911

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FIXATION DES POISONS

SUR

LE SYSTÈME NERVEUX

PAR

GUY LAROCHE

Ancien Interne Lauréat des Hôpitaux de Paris

Né à Paris, le 29 mars 1884



Président : M. CHAUFFARD, Professeur



PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

JULES ROUSSET

1, rue Casimir-Delavigne et rue Monsieur-le-Prince, 12

1911

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen		M. LANDOUZY
Professeurs		MM.
Anatomie		NICOLAS
Physiologie		CH. RICHT
Physique médicale		GARIEL
Chimie organique et Chimie générale		GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales		ACHARD
Pathologie médicale	}	WIDAL
Pathologie chirurgicale		DEJERINE
Anatomie pathologique		LANNELONGUE
Histologie		PIERRE MARIE
Opérations et appareils		PRENANT
Pharmacologie et matière médicale		HARTMANN
Thérapeutique		POUCHET
Hygiène		GILBERT
Médecine légale		CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie		THOINOT
Pathologie expérimentale et comparée		CHAUFFARD
Clinique médicale	}	ROGER
		HAYEM
		DIEULAFOY
		DEBOVE
		LANDOUZY
Maladie des enfants		HUTINEL
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale		GILBERT BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux		RAYMOND
Clinique chirurgicale	}	PIERRE DELBET
		QUENU
		RECLUS
		SEGOND
Clinique ophtalmologique		DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires		ALBARRAN
Clinique d'accouchements	}	PINARD
		BAR
Clinique gynécologique		RIBEMONT - DES-
Clinique chirurgicale infantile		SAIGNES
Clinique thérapeutique		POZZI
		KIRMISSON
		A. ROBIN
Agrégés en exercice		
MM.		
AUVRAY	CUNÉO	LAUNOIS
BALTHAZARD	DEMELIN	LECENE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY
BEZANÇON FERN.	DUVAL PIERRE	LENORMANT
BRINDÉAU	GOSSET	LÉPER
BROCA ANDRÉ	GOUGET	MACAIGNE
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD
CARNOT	JEANSELME	MARION
CASTAIGNE	JOUSSET ANDRÉ	MORESTIN
CLAUDE	LABBE MARCEL	MULON
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX
		NOBÉCOURT
		OMBREDANNE
		POTOCKI
		PROUST
		RENON
		RICHAUD
		RIEFFEL
		SICARD
		ZIMMERN

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

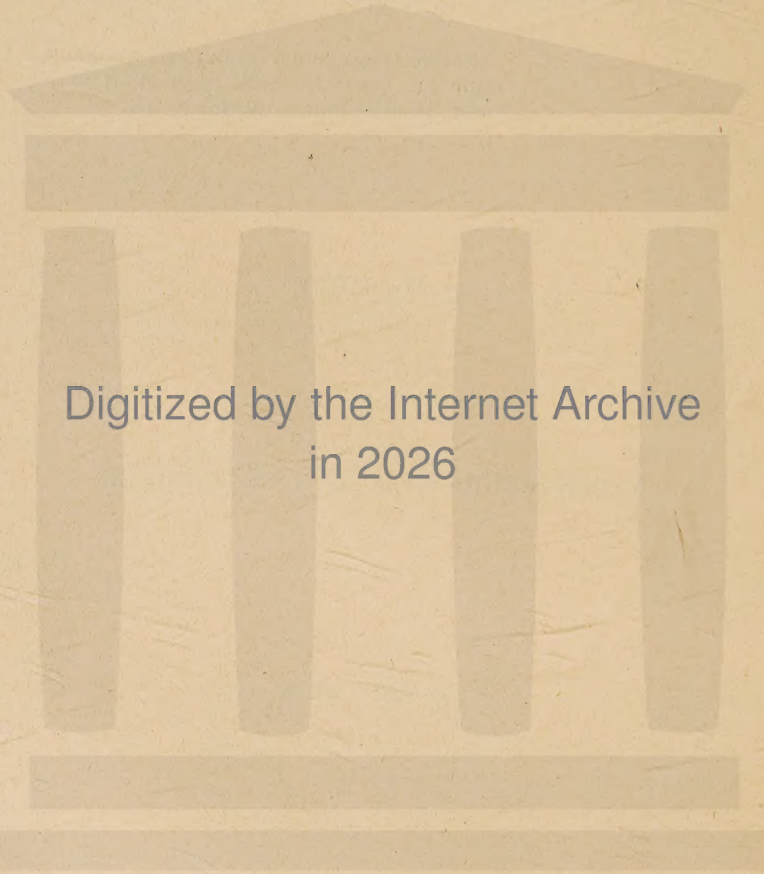
A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE BIEN AIMÉ

Faible témoignage de ma reconnaissance
pour la constante sollicitude dont il n'a
cessé de m'entourer durant sa vie.

A MA MÈRE

A MES SŒURS ET A MON BEAU-FRÈRE

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A mon Maître et Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. CHAUFFARD

PROFESSEUR DE CLINIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

MÉDECIN DE L'HOPITAL COCHIN

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A mon Maître

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE MARIE

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

MÉDECIN DE LA SALPÊTRIÈRE

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TUFFIER
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TROISIER

Externat.

MONSIEUR LE DOCTEUR BABINSKI (1905-1906).

Internat.

MONSIEUR LE DOCTEUR HUDELO.	} (Internat provisoire 1906-1907).
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GUIL-	
LAIN.	

MONSIEUR LE DOCTEUR QUEYRAT (1^{re} année 1907-1908).

MONSIEUR LE DOCTEUR BARBIER.	} (2 ^e année 1908-1909).
MONSIEUR LE DOCTEUR DE BEURMANN.	

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHAUFFARD (3^e année
1909-1910).

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE MARIE (4^e année
1910-1911).

A MESSIEURS LES PROFESSEURS AGRÉGÉS, LÉRI et
ROUSSY.

A MESSIEURS LES DOCTEURS BARIÉ, BELIN, BOURCY,
CHEVRIER, DUJARIER, GRIFFON, MILIAN,
médecins et chirurgiens des hôpitaux.

A MESSIEURS LES DOCTEURS ALQUIER, BOIDIN, CROU-
ZON, DESCOMPS, DOMINICI, HERSCHER.

A mes Maîtres de l'Institut Pasteur
ROUX, METCHNIKOFF, BORREL, BINOT.

INTRODUCTION - HISTORIQUE

De tous temps, on a insisté sur la fréquence des symptômes nerveux au cours de presque toutes les infections et intoxications aiguës ou chroniques.

La fréquence de ces symptômes est même plus grande qu'on ne pourrait le croire à un premier examen. Car, sans parler des toxi-infections rabique, tétanique, diphtérique, des intoxications par les alcaloïdes, l'alcool, les essences entrant dans la composition des spiritueux, de certaines auto-intoxications graves telles que le coma diabétique, urémique et la tétanie où ces manifestations nerveuses s'imposent, des signes d'apparence banale relèvent en réalité dans beaucoup d'infections d'une atteinte du système nerveux. On pourrait citer le vomissement du début de la scarlatine, nombre de symptômes de l'incubation et de la période prodromique de la fièvre typhoïde, plusieurs des petits signes de l'insuffisance rénale et de l'intoxication diabétique, et combien d'autres !

Au cours des maladies infectieuses aiguës ces symptômes nerveux peuvent revêtir, on le sait, tous les aspects cliniques, depuis les signes les plus légers d'excitation jusqu'aux

manifestations convulsives, paralytiques ou comateuses, et c'est quand l'ensemble de ces symptômes se mettaient au premier plan, que les cliniciens les groupaient sous la dénomination de « formes nerveuses » des maladies aiguës. Atténuées chez le vieillard, elles sont fréquentes chez la femme, et surtout chez l'enfant, dont on connaît « l'aptitude convulsivante », en partie explicable par la prédominance de son axe bulbo-spinal.

Tantôt, à l'autopsie, on ne trouve dans ces cas ni lésions macroscopiques, ni altérations histologiques, et c'est pour cette raison que l'on mettait ces réactions nerveuses sur le compte d'altérations purement fonctionnelles ; tantôt les lésions apparaissent visibles à l'examen macroscopique ou histologique, et on a l'habitude de les classer en méningo-encéphalites, myélites, névrites, etc.

Lorsque les lésions du système nerveux étaient évidentes l'explication des symptômes constatés pendant la vie paraissait très simple.

Mais lorsque ni l'autopsie, ni les méthodes histologiques ne révélaient de lésions, ou ne décelaient que des lésions banales, on en était réduit à des hypothèses.

En clinique, les localisations souvent très précises de la diphtérie, du tétanos, de la rage, les phénomènes terminaux bulbaires de nombre d'infections, tout faisait supposer que ces virus agissaient sur le système nerveux, et sans doute plus spécialement sur telle ou telle région. Mais l'anatomie pathologique ne pouvait vérifier cette hypothèse.

Dans le tétanos, la diphtérie, par exemple, on trouvait bien des dégénérescences cellulaires plus ou moins intenses, de la chromatolyse de Nissl, de la surcharge pigmentaire ;

mais on pouvait objecter que ces altérations sont légères, analogues à celles que déterminent un grand nombre de poisons microbiens, qu'elles n'ont rien de spécifique. L'inanition prolongée, l'hyperthermie, toute la série des intoxications secondaires qui se produisent au cours des maladies aiguës peuvent en produire d'identiques ; un tuberculeux, un cancéreux, morts sans signes nerveux, peuvent présenter des lésions souvent même plus prononcées. On ne pouvait donc pas histologiquement faire le départ entre les lésions agoniques et les lésions dues aux toxines diphtérique et tétanique : les méthodes les plus modernes de l'histologie pathologique ne nous permettent pas de faire après la mort le diagnostic de diphtérie ou de tétanos ; elles sont impuissantes à nous expliquer l'intensité des phénomènes nerveux pendant la vie, et tant qu'on en est resté aux méthodes histologiques, la question n'a pas avancé : la clinique nous en apprenait plus que les méthodes de laboratoire.

« L'anatomie pathologique, disait M. Guillaïn (1), à la Société médicale des Hôpitaux, à propos des paralysies diphtériques, même avec les procédés de coloration les plus récents, n'a donné aucun résultat très précis sur la pathogénie de ces paralysies qui sont considérées par la majorité des auteurs comme la conséquence de polynévrites toxiques. La lecture des travaux publiés sur ce sujet oblige à reconnaître que les lésions constatées, soit dans la substance chromatique des cellules nerveuses, soit dans les fibres des nerfs périphériques, sont très vagues. Aussi nous a-t-il semblé

(1) GUILLAIN et LAROCHE. Physiologie pathologique des paralysies diphtériques, *Société Médicale des Hôpitaux*, 15 octobre 1909, pp. 441-444.

que la physiologie des paralysies diphtériques méritait d'être recherchée avec des méthodes d'investigation toutes différentes... »

Il a donc fallu employer d'autres procédés, recourir à la physiologie (1) et à la médecine expérimentale pour démontrer nettement l'action des poisons sur le système nerveux. Seules ces méthodes vont permettre de déceler le toxique au sein du tissu nerveux.

Pasteur inaugura une première série de méthodes : l'inoculation aux animaux réceptifs. Il prélevait un fragment du système nerveux de l'animal rabique pour reproduire la maladie primitive par réinoculation à un deuxième animal, et l'histoire admirable de l'infection rabique découverte, expliquée, reproduite et guérie sans en connaître l'agent pathogène, sans en chercher les lésions spécifiques, est le modèle de ces expériences. Pasteur démontrait ainsi l'existence du virus dans le névraxe et sa prédominance sur le bulbe. Cette démonstration devait être complétée plus tard par les expériences poursuivies avec la toxine rabique. On

(1) Les Physiologistes avaient serré de plus près la question en montrant que les effets déterminés par divers poisons s'expliquaient par une action élective sur certains territoires du système nerveux : ainsi CLAUDE BERNARD (*Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses*, 1857, pp. 267 et suivantes) prouvait que le curare paralyse en agissant sur les plaques terminales ; ainsi MAGENDIE démontrait dans une expérience célèbre que la strychnine agit sur la moelle épinière ; ainsi CADÉAC et MEUNIER précisaient que l'action convulsivante des essences a une origine bulbaire, en les injectant à des animaux qui avaient subi l'ablation préalable de l'encéphale et du cervelet, et en montrant que des convulsions continuaient à se produire dans ces conditions ; cependant ces expériences si intéressantes ne réalisent qu'une démonstration très indirecte de l'action des toxiques sur le système nerveux.

peut retrouver cette toxine fixée dans les centres nerveux. De Blasi (1) et Russo-Travali (1), filtrant sur bougie des émulsions de bulbe rabique, obtiennent un filtrat non infectant mais toxique qui donne encore la paralysie aux lapins. Galtier (2), de même, chauffant à plus de 100° la substance nerveuse rabique, constate qu'elle reste toxique à dose suffisante. Ainsi donc non seulement le virus rabique existe dans le système nerveux, mais encore sa toxine est fixée sur lui, et peut y être mise en évidence avec ses effets toxiques et spécifiques. Cette méthode des inoculations est la seule qui nous permette actuellement de déceler les toxines microbiennes dans le tissu nerveux, et c'est celle que nous emploierons pour l'étude de la diphtérie et du tétanos.

D'autres auteurs employaient une deuxième série de méthodes : la recherche directe des toxiques minéraux par l'analyse chimique. Ainsi Ogier et Scolosuboff (3) ont pu constater dans les lentes intoxications par l'arsenic que le cerveau et la moelle en contiennent une certaine quantité et que dans les empoisonnements rapides par l'acide cyanhydrique le cerveau était un des organes les plus riches en acide cyanhydrique.

MEILLIÈRE (4), par l'analyse chimique des centres ner-

(1) Cités par A. MARIE. *La Rage*, p. 82, Masson, 1901.

(2) Cette méthode est d'ailleurs employée parfois en toxicologie pour la recherche de certains poisons (strychnine, curare, aconitine) que l'on suppose exister dans les extraits retirés des viscères examinés et dont on veut vérifier sur la grenouille l'action toxique et spécifique.

(3) OGIER. *Traité de chimie toxicologique*, 1899, Doin éditeur.

(4) MEILLIÈRE. Recherche et dosage électrolytique du plomb, applications diverses. *Journal de pharmacie et chimie*, 1902. T. 16, 6^e série, pp. 465-469.

veux, avait de même montré que le plomb se fixe surtout dans le tissu nerveux au cours de l'intoxication saturnine, et tout récemment Jean Camus (1) a pu démontrer *in vivo* la fixation du plomb sur les éléments nerveux dans l'intoxication saturnine. Injectant aseptiquement dans le liquide céphalo-rachidien d'un chien une solution très diluée de chlorure de plomb, il vit se produire des crises épileptiformes et constata, après la mort, la présence du plomb au niveau du bulbe et de la protubérance.

Nicloux, dans des travaux remarquables, a prouvé que les anesthésiques se fixent sur les lipoides du système nerveux.

Les tissus fixent d'autant plus de chloroforme qu'ils contiennent plus de substances grasses (2). Nicloux montrait encore que ces lois de fixation sont analogues pour l'éther, le chlorure d'éthyle, le chloral; mais pour chacun de ces anesthésiques, il existe des différences cliniques qui s'expliquent par des combinaisons chimiques différentes (3). L'éther est moins dangereux que le chloroforme au point de vue nerveux parce qu'il se fixe moins sur le bulbe et qu'il s'élimine plus vite. Les expériences de Nicloux ont encore prouvé qu'il

(1) JEAN CAMUS. Toxicité des sels de plomb sur les centres nerveux. Leur période d'incubation. *Société de biologie*, 19 mars 1910, p. 509; et JEAN CAMUS et NICLOUX. Essai de neutralisation des sels de plomb, au niveau des centres nerveux, *ibid.* 19 mars 1910, p. 512.

(2) NICLOUX, avec Mlle FAISON, a montré que la substance grise, moins riche en lipoides que la substance blanche, fixe deux fois moins de chloroforme que celle-ci. La fixation du toxique est donc bien parallèle à la quantité de lipoides que les tissus renferment (autrement dit, au poids de leur extrait chloroformique).

(3) BIBRA et HARLESS, dès 1874, avaient attiré l'attention sur le rôle des graisses dans l'anesthésie. Ce furent HANS MEYER et OVERTON en 1901 qui é mirent cette loi que les narcotiques agissent sur les

n'y a pas simple imprégnation de la cellule par le chloroforme, mais qu'une partie de l'anesthésique est brûlée dans l'organisme.

Donc quelques auteurs avaient démontré la fixation des virus et des poisons sur le système nerveux ; ils avaient noté une électivité pour telle ou telle région de l'axe cérébro-spinal. Mais ces faits étaient restés isolés ; les constatations de Pasteur et celles de Nicloux, si intéressantes, n'avaient pas été généralisées à d'autres infections ou intoxications. On n'avait pas compris leur portée générale.

Appliquant systématiquement la méthode expérimentale à l'explication des syndromes nerveux au cours des toxi-infections, nos expériences ont prouvé la généralité de l'imprégnation des centres nerveux par les poisons et toxines, et démontré leur fixation et souvent leur accumulation sur le névraxe.

Le point de départ de nos recherches a été un cas de paralysie diphtérique bulbaire mortelle observé dans le service de notre maître, M. le professeur Chauffard, en 1909, avec M. Guillain. A l'autopsie de ce malade, nous avons prélevé au niveau du bulbe la région des noyaux d'origine du pneumogastrique, et nous l'avons inoculée sous la peau, dans le péritoine, dans le crâne, à des cobayes, qui sont morts avec des signes d'intoxication diphtérique, alors que des cobayes

cellules vivantes dans la mesure où elles contiennent des graisses. Etudiant en série un grand nombre de substances, OVERTON et MEYER, puis BAUM ont constaté que leur effet anesthésique était parallèle à leur solubilité dans les substances grasses. POHL avec le chloroforme, GRÉHANT avec l'alcool, ARCHANGELSKY, avec l'acétone avaient montré que chez les animaux qui ont subi l'action toxique de ces substances, on retrouve surtout les anesthésiques dans le tissu nerveux.

témoins inoculés avec d'autres régions du névraxe restaient indemnes. De ces faits expérimentaux, nous avons conclu : 1^o à une fixation *in vivo* de la toxine sur le système nerveux ; 2^o à une fixation élective sur la région bulbaire au niveau des noyaux du vague.

A l'aide de la biochimie, en mélangeant *in vitro* de la toxine diphtérique avec du tissu nerveux, nous avons constaté que cette toxine se fixait sur ce tissu ; puis des expériences faites d'une façon analogue avec les différents constituants chimiques du cerveau : albumines, lipoïdes phosphorés, protagon, lécithines, lipoïdes non phosphorés, cholestérine, cérébrine, etc., démontraient que cette fixation se faisait surtout sur les lipoïdes phosphorés du tissu nerveux. En même temps, nous constatons que le tissu nerveux et ses lipoïdes modifiaient l'action de la toxine diphtérique et qu'ils l'activaient, en diminuant la période d'incubation et en renforçant son action toxique.

Un mois après ces expériences, dans un cas de tétanos mortel, Jean TROISIER et ROUX (1) recherchaient et trouvaient par la même technique la toxine tétanique localisée et fixée au niveau du noyau masticateur du trijumeau, dans la région bulbo-protubérantielle.

Nous avons appliqué cette méthode, à une série de recherches sur les infections tuberculeuse, morveuse, et d'intoxications ou exogènes (intoxications par les alcaloïdes et les essences entrant dans la composition des spiritueux), ou endogènes (urémie).

(1) JEAN TROISIER et ROUX. Sur la localisation de la toxine tétanique dans la région bulbo-protubérantielle. *Société Médicale des Hôpitaux*, 12 novembre 1909, pp. 510-512.

Sans doute nombre de ces recherches sont encore incomplètes ! Cependant, sans aller au-delà des faits que nous apportons, il nous semble que nos observations et expériences démontrent la fréquence de la fixation des poisons sur le système nerveux. Cherchant à approfondir le phénomène, on peut, croyons-nous, supposer qu'une toxine ou qu'un poison n'influencent le système nerveux qu'en se combinant avec le tissu nerveux et en se fixant sur lui d'une façon plus ou moins rapide et plus ou moins durable. On peut penser que si les effets des poisons sont différents, c'est parce que ces poisons ont une affinité élective pour tel ou tel territoire du névraxe : nerfs, noyaux du bulbe, mésocéphale, encéphale, etc., et qu'ils agissent sur tel ou tel élément de la cellule nerveuse ; ainsi il semble démontré que la toxine diphtérique, poison paralysant, se fixe sur les lipoides phosphorés, alors que la toxine tétanique, poison contracturant, se fixe sur les albuminoïdes cellulaires et les lipoides non phosphorés.

De ces recherches découlent des conclusions d'un grand intérêt au point de vue de la physiologie pathologique des infections et des intoxications du système nerveux ; et de l'étude de ces fixations, on peut tirer des conclusions intéressantes au point de vue du mécanisme de l'immunité et de l'action des agents thérapeutiques.

Rien n'est plus suggestif à cet égard que l'étude des hypnotiques à radicaux alcooliques. L'expérience et la théorie sont d'accord pour montrer que la présence dans un corps de radicaux alcooliques du type $C^n H^{2n+1}$ ($C^2 H^5$ par exemple) peut lui conférer des propriétés hypnotiques, et que ce pouvoir hypnotique croît avec le nombre des radi-

caux alcooliques inclus dans la molécule. On peut ainsi construire et former à volonté toute une série d'hypnotiques plus ou moins puissants.

Rien de plus curieux aussi que les expériences d'Ehrlich et Michaelis sur les matières colorantes du tissu nerveux. Ces auteurs ont montré que les colorants qui renferment des groupements éthyliques, tels que ceux du groupe des diéthylamines, sont de bons colorants du tissu nerveux, alors que ceux qui ne renferment que des groupements méthyliques se montrent inactifs. Ils en ont donné une démonstration bien ingénieuse *in vivo*, en faisant vivre pendant quelques jours des grenouilles ou des têtards dans de l'eau contenant du bleu de méthylène en solution très diluée, et renouvelée tous les jours. Ils constatèrent alors que les nerfs et le système nerveux étaient seuls colorés en bleu, alors que le foie, par exemple, n'était teinté qu'avec des doses infiniment supérieures.

Toutes ces expériences démontrent que la raison d'être et la cause essentielle de ces fixations de substances sur le tissu nerveux résident dans une structure physique ou chimique particulière, qui ne les rend aptes à se combiner qu'avec certains groupements cellulaires, à l'exclusion des autres.

TÉCHNIQUE

Les méthodes employées dans nos expériences ont été différentes suivant le but à atteindre.

Dans une première série de faits, il fallait démontrer que dans une partie donnée du système nerveux de l'homme ou d'animaux, morts de différentes infections ou intoxications, s'étaient fixés des produits toxiques. Notre idée directrice a donc été de se procurer ce fragment de tissu nerveux, de l'injecter à un animal neuf, et, si l'hypothèse de fixation était exacte, cette inoculation devait produire les mêmes effets que l'injection du poison primitif.

Ces injections de tissu nerveux toxique ont été faites pour la plupart à des cobayes, suivant les règles de la méthode proposée avec M. Guillaïn pour ce genre de recherches. Elles sont intra-crâniennes et sous-duremériennes.

Voici les règles que nous avons adoptées dans l'emploi de cette technique.

La technique comprend trois temps :

- 1° La préparation du matériel à injecter ;
- 2° La trépanation ;
- 3° L'injection sous-duremérienne.

1^o *Préparation du matériel à injecter.* — Nous avons inoculé au cobaye soit des tissus nerveux, hépatique, rénal, surrénal, broyés ; soit des extraits de ces tissus. Lorsqu'il s'agit de cerveau humain, le cadavre doit avoir été conservé parfaitement, dans une glacière en été ; et les prélèvements doivent être effectués aseptiquement le plus tôt possible après la mort. Lorsqu'il s'agit d'animaux, l'autopsie doit être faite immédiatement après la mort.

Les tissus seront lavés dans l'eau chlorurée sodique à 7 p. 1000 stérilisée pour les débarrasser du sang qu'ils peuvent contenir ; puis des fragments seront placés dans des verres stérilisés et broyés avec des baguettes de verre stériles. Le tissu nerveux est très facilement broyé pur ou additionné de son volume d'eau ; les autres tissus comme le foie et le rein nécessitent un broiement plus long et plus délicat.

2^o *La Trépanation.* — On doit choisir pour cette opération de gros cobayes de 450 à 600 grammes. Les cobayes de moins de 450 grammes doivent être rejetés ; on s'exposerait en les employant à des accidents de choc opératoire, d'hypertension, ou d'hémorragies nuisibles au bon résultat des expériences. De plus, il vaut mieux, en ces expériences délicates, choisir des cobayes de même poids afin de comparer les effets des injections sur un même poids d'animal, bien que ceci ait moins d'importance en matière d'inoculation intra-crânienne que s'il s'agissait d'injections sous-cutanées.

La trépanation est fort simple. L'animal est solidement maintenu dans un appareil de contention, de façon à éviter tout mouvement. On épile le sommet de la tête, que l'on badigeonne à la teinture d'iode. L'incision de la peau est

menée sur le crâne, longue de 5 à 7 millimètres environ, jusqu'à l'os, au niveau de la ligne médiane ; un aide écarte les deux lèvres de la petite plaie avec les doigts. La perforation du crâne se fait très simplement avec un bistouri fin et bien effilé que l'on tourne entre les doigts jusqu'à ce que l'on ne sente plus de résistance osseuse ; le choc opératoire est ainsi des plus minimes. Cette trépanation se fera de préférence sur le côté, à 3 millimètres de la ligne médiane, environ à 4 millimètres en avant de la suture transverse postérieure. On évite ainsi le grand sinus postérieur et le sinus longitudinal médian dont la blessure pourrait causer des hémorragies.

3^o *Injection sous-duremérienne.* — Le choix de l'aiguille est important ; elle sera fine pour les liquides, plus grosse pour la substance cérébrale ou les solides, mais toujours de calibre sensiblement égal au diamètre de la perforation du crâne, afin d'éviter le reflux qui ne manquerait pas de se produire pendant l'injection. Son extrémité doit être à biseau très court, sinon l'on risque de pénétrer dans l'encéphale alors que l'on doit rester sous la duremère.

On pousse avec précaution l'aiguille introduite dans l'orifice jusqu'à ce que l'on ait pénétré dans l'espace sous-duremérien. L'aiguille restant en place, immobilisée, on poussera le piston de la seringue de Pravaz, lentement, environ un dixième de centimètre cube par minute. L'injection terminée, on enlève la seringue, mais on laisse l'aiguille en place une à deux minutes, puis on détache le cobaye : alors seulement on retire l'aiguille, et ces petites précautions évitent la sortie possible de la matière injectée alors que le cobaye se débat, tandis qu'on le libère. La quantité

de substance nerveuse injectable varie entre un dixième et quatre dixièmes de centimètre cube. La dose optima est entre un dixième et deux dixièmes de centimètre cube.

Après l'opération, il suffit de rebadigeonner la plaie à la teinture d'iode. La peau recouvre l'orifice de la trépanation et la plaie se referme rapidement.

A l'autopsie, on ne constate souvent aucune trace de la substance injectée. Lorsqu'il s'agit d'une substance difficile à résorber, on trouve, si l'on sacrifie l'animal, plusieurs jours après l'opération, un petit amas de substance granuleuse enkystée et restée stérile.

Dans une deuxième série de recherches, pour mieux analyser les phénomènes, nous reproduisons expérimentalement sur un animal tel ou tel syndrome, comparable au syndrome spontané de la première série d'expériences. Nous produisons par exemple des paralysies diphtériques chez les animaux et nous injectons leur système nerveux à des cobayes. De même, nous produisons des intoxications par des essences chez des lapins, et nous injectons ensuite le système nerveux de ces lapins à des cobayes pour vérifier s'il était ou non devenu toxique.

Dans une troisième série d'expériences *in vitro*, il fallait rechercher si des substances toxiques étaient fixées par le cerveau et ses dérivés chimiques, et si cette fixation avait une influence empêchante, nulle, ou activante sur le toxique étudié. Les techniques que nous avons employées étant trop différentes suivant les cas, nous les indiquerons dans le courant de cette thèse à propos de chacune de ces recherches. Le plus souvent possible, nous avons eu recours aux inoculations sous-duremériennes à des cobayes, suivant

les règles indiquées plus haut, bien que pour les liquides, le danger de produire des lésions cérébrales soit moindre, et que le cobaye supporte parfaitement les injections intracérébrales. On peut, en opérant avec délicatesse, et en poussant très lentement l'injection, introduire jusqu'à 1 centimètre cube de liquide sans déterminer aucun trouble grave. Mais à cette dose, des accidents peuvent survenir, et pour notre part, nous n'avons dépassé qu'exceptionnellement la dose de 1/2 centimètre cube.

En résumé, on voit que c'est par injection du tissu nerveux au cobaye que nous décelions la présence de toxiques dans le système nerveux. On pouvait injecter ce tissu nerveux au cobaye par différentes méthodes, et de fait, dans notre premier cas de diphtérie, nos inoculations furent faites sous la peau, dans le péritoine et dans le crâne. Dans la plupart de nos autres expériences, pour l'étude des toxines, nous avons choisi la méthode des inoculations intra-crâniennes qui présente un certain nombre d'avantages. Elle est sans contredit la plus sensible. Elle est aussi la plus précise et la seule qui permette de donner des résultats toujours comparables. Elle supprime en effet dans une très grande mesure les causes d'erreur inhérentes aux injections sous-cutanées ou intra-péritonéales, et les phénomènes humoraux très variables qui en résultent, dépendant de chaque animal, de son âge, de son poids, de son degré de résistance individuelle aux toxines, du lieu de l'injection des substances injectées, et des réactions qu'elles provoquent au point d'inoculation. Dans les injections sous-durémériennes, la substance étudiée est immédiatement au contact du tissu nerveux et on peut apprécier ainsi directement ses pro-

priétés toxiques. C'est également pour éviter des causes d'erreur inhérentes à la tonicité des liquides injectés que nous avons toujours employé le sérum physiologique comme excipient de la substance à inoculer.

Les animaux inoculés seront tenus en observation, de façon à noter exactement les signes morbides qu'ils présenteront dans les premières heures. On pourra constater des signes d'intoxication qui sont variables suivant le poison injecté. L'autopsie peut déceler des lésions spécifiques. Comme dans toutes les expériences de biologie, où les causes d'erreur sont si fréquentes, on ne doit accepter comme acquis que des résultats nets, précis et répétés chaque fois sur un grand nombre de témoins.

Critique des expériences.

Les accidents opératoires sont immédiats ou secondaires, ils sont faciles à reconnaître cliniquement et à déceler à l'autopsie.

Les accidents immédiats relèvent pour la plupart du choc provoqué par l'introduction brutale d'une trop grande quantité de substance liquide ou solide. Ce sont soit une syncope, soit des convulsions immédiates ou précoces, soit enfin un syndrome vestibulaire caractérisé par une incurvation du corps d'un côté avec mouvement de manège. Ces accidents peuvent s'amender et le cobaye guérir, mais la mort de tout animal ainsi malade après l'opération sera suspectée de causes d'erreur. Dans certains cas enfin, ces animaux sont pris subitement, une à deux minutes après

L'opération, d'une sorte de délire furieux ; ils courent comme fous dans le laboratoire et se heurtent aux objets environnants, la mort survient en une demi-heure à une heure et demie. A l'autopsie, on trouve une congestion intense du cerveau avec piqueté hémorragique. Il nous a semblé que les injections trop antérieures avec lésion du lobe frontal réalisaient plus souvent ce syndrome et devaient être évitées.

L'accident secondaire qui survient en général de 1 à 5 heures après l'opération est l'hémorragie. Parfois abondante, d'autres fois minime, elle se retrouve toujours sous forme d'un caillot plus ou moins étalé et noirâtre qu'il est facile de reconnaître.

L'infection est beaucoup plus rare ; les cultures de la pulpe nerveuse injectée, du cerveau et du sang du cœur des animaux morts ou sacrifiés devront être négatives.

Cette expérimentation est donc longue et délicate (1) ; elle nécessite une certaine habitude, d'ailleurs rapidement acquise, de la technique, mais en en suivant soigneusement les détails le pourcentage des insuccès par accidents opératoires est très faible.

(1) Nous avons employé à dessein dans l'exposé de la technique le terme d'injection sous-duremérienne. Les injections de liquide peuvent être en effet sans inconvénient intra-cérébrales, mais les injections de substance doivent, autant que possible, rester sous-duremériennes ; il est évident que le cerveau sera plus ou moins lésé, dans ces injections. Il n'en résultera d'ailleurs aucun dommage lorsque l'opération a été faite lentement et selon les règles ; au contraire, une injection de tissu nerveux en plein hémisphère cérébral, amènerait des accidents fréquents nuisibles au bon résultat des expériences.

Nous avons employé cette technique pour des injections de cerveau d'homme, de cobaye, de lapin, de chien ; ces substances nerveuses sont normalement inoffensives. Le fait a été confirmé par Jean Troisier, par Baufle et par Fiessinger (1) pour le cerveau humain ; par MM. Belin (2), Achard et Flandin (3) pour le cerveau du cobaye.

Nous avons fait d'ailleurs des témoins en nombre suffisant pour nous assurer de l'inocuité de ces inoculations.

1^o Pour le cerveau humain, le cadavre doit avoir été conservé à la glacière et l'autopsie faite le plus tôt possible après la mort. Les inoculations ne sont pas toxiques pour le cobaye à la dose de 0 cmc. 15 à 0 cmc. 3. (Cerveaux de malades morts de broncho-pneumonie (1 cas), de tuberculose (3 cas), d'asystoliques (2 cas).

Par contre elles ont été toxiques dans des cas de coma cancéreux (1 cas), de coma urémique (2 cas).

2^o Des témoins en grand nombre ont prouvé que la substance cérébrale de cobaye n'était pas toxique pour les cobayes.

3^o Les injections de substance nerveuse de 8 lapins à 23 cobayes neufs n'ont donné qu'une mortalité opératoire globale de 5 % (hémorragie opératoire). Aucune partie du système nerveux du lapin normal, le bulbe pas plus que le cerveau, n'est toxique pour le cobaye neuf en inoculation sous-dure méridienne à la dose de 0 cmc. 1 à 0 cmc. 3.

(1) Communications orales.

(2) BELIN. Hérité de l'anaphylaxie sérique. *Société de Biologie*, 9 avril 1910.

(3) ACHARD et FLANDIN. Toxicité des centres nerveux pendant le choc anaphylactique. *Société de Biologie*, 16 juillet 1910, p. 133.

TABLEAU I

Expériences montrant que le système nerveux de lapin normal n'est pas toxique pour le cobaye en injection intra-crânienne, sous-durémérienne.

LAPINS	COBAYES	INJECTION DE SYSTÈME NERVEUX de lapin normal au cobaye par voie intra-crânienne à la dose de 0,2 cmc.	RÉSULTATS
N° 1	82	Cervelet et bulbe.	Intact.
	15	— —	—
	65	— —	—
	87	— —	—
N° 2	88	Bulbe.	—
N° 3	74	Cerveau.	—
	88	—	—
N° 4	76	—	—
	70	—	—
	73	—	—
	71	—	—
N° 5	1	Cerveau et bulbe.	—
	2	— —	—
	3	— —	—
	4	— —	—
N° 6	5	Cerveau.	Mort (hémorragie méningée).
			Intact.
N° 7	21	—	—
	6	—	—
N° 8	41	—	—
	1	—	—
	2	Cervelet.	—
	3	Bulbe.	—
	4	Moelle.	—

4° Enfin 8 cobayes neufs inoculés avec les cerveaux de trois chiens normaux sont restés intacts.

Par contre la substance nerveuse de chat est toxique; la mortalité ayant été de 30 p. 100 normalement pour le cobaye nous n'avons pas employé les tissus nerveux de chat dans ces expériences.

PREMIÈRE PARTIE

**FIXATION DES POISONS
SUR LE SYSTÈME NERVEUX**

LES FAITS CLINIQUES ET EXPÉRIMENTAUX

CHAPITRE PREMIER

DIPHTÉRIE

OBSERVATIONS CLINIQUES ET EXPÉRIMENTALES

I. — OBSERVATIONS CLINIQUES

On connaît l'importance des phénomènes nerveux dans la diphtérie, on sait la fréquence dans les formes graves de paralysies, soit précoces, soit surtout tardives, précédées ou non du syndrome secondaire de la diphtérie maligne de Marfan, dont beaucoup des éléments paraissent être d'origine nerveuse ; on sait d'ailleurs que pour nombre d'auteurs le syndrome clinique du « cœur diphtérique » relèverait non de myocardite, mais d'une atteinte du système nerveux cardiaque. La pathogénie de ces troubles nerveux restait hypothétique.

La clinique faisait supposer que les paralysies diphtériques étaient dues à l'atteinte des centres nerveux par la toxine, leur parvenant par la voie des nerfs périphériques. Cliniquement les paralysies à début par le voile du palais

s'observent surtout après les angines diphtériques, bien que dans des diphtéries non angineuses, on ait pu voir se produire des paralysies débutant par le voile ; les paralysies du larynx, pour Marfan, ne s'observeraient guère qu'après le croup ; Trousseau remarquait que les paraplégies des membres inférieurs s'observaient plus souvent dans les cas de diphtérie qui s'était développée sur les plaies des vésicatoires de la région dorsale ; et l'on connaît les trois observations classiques dans lesquelles il existe un rapport évident entre le siège de la diphtérie cutanée et la localisation initiale de la paralysie (1) : diphtérie du doigt gauche, début de la paralysie par le bras gauche (Paterson) ; diphtérie de la région sous-claviculaire gauche, début de la paralysie par des troubles névritiques du bras correspondant (Pitres et Vaillard) ; diphtérie ombilicale, début de la paralysie par les muscles abdominaux (Kussmaul).

On peut donc dire que, d'une manière générale, il existe un rapport remarquable entre le siège de l'inoculation diphtérique primitive et celui de la paralysie consécutive ; et même, dans certaines angines, Aubertin et Babonneix (1) insistent sur les paralysies unilatérales du voile localisées au côté où siégeait l'angine.

L'histologie pathologique avait montré qu'il existait tantôt des lésions de névrite périphérique, du type de la névrite segmentaire périaxile, avec parfois dégénérescence wallérienne, tantôt des lésions centrales caractérisées par de la chromatolyse de Nissl, de la dégénérescence pigmentaire, et parfois de petits foyers hémorragiques, mais elle

(1) BABONNEIX. *Thèse de Paris*, 1904. Paralysie diphtérique et névrite ascendante.

ne pouvait, pas plus en clinique qu'en expérimentation, donner de résultats plus précis sur la pathogénie des paralysies diphtériques. Il fallait donc s'adresser à d'autres méthodes.

Babonneix vérifia par l'expérimentation l'hypothèse d'une propagation ascendante de la toxine des nerfs périphériques vers les centres nerveux. En injectant quelques gouttes de toxine atténuée dans la cuisse ou le nerf sciatique du lapin, il obtint des monoplégies localisées à la patte injectée ; chez certains lapins, la paralysie gagnait l'autre patte postérieure, puis les pattes antérieures.

« Pour que, dit Babonneix, après une injection de toxine dans le sciatique gauche, on observe une telle évolution des phénomènes paralytiques : paralysie de la patte injectée, troubles sphinctériens, puis paralysie de l'autre patte, il faut nécessairement, semble-t-il, que la toxine ait remonté jusqu'à la moelle en suivant le trajet du nerf. Cette hypothèse, déjà soutenue par Luisada et Pacchioni et par Mya, est la première qui vient à l'esprit en présence des résultats expérimentaux que nous venons de signaler. » Rist (1) expliquait, d'autre part, certaines paralysies tardives, en montrant que les corps bactériens traités par l'alcool-éther pendant 24 heures, puis desséchés dans le vide sulfurique, étaient toxiques pour le cobaye, et que le sérum anti-toxique ordinaire ne préservait pas les animaux contre ces endotoxines. On obtient ainsi des paralysies qui ressemblent à certaines paralysies diphtériques de l'homme, incomplètes, variables, qui durent en général plusieurs se-

(1) RIST. Sur la toxicité des corps de bacilles diphtériques. *Société de biologie*, 11 juillet 1903, p. 978.

maines et résistent à l'action du sérum anti-exotoxique.

Mais ni la clinique, ni l'expérimentation n'avaient en fait donné la démonstration directe de la fixation de la toxine dans les centres nerveux.

Un cas humain de paralysie diphtérique bulbaire mortelle, suivi avec M. Guillain, nous a permis de démontrer que des corps toxiques étaient fixés sur les noyaux bulbaires, d'où il était légitime de conclure que cette paralysie était due à la toxine diphtérique qui, remontant le long des nerfs, s'était fixée électivement et accumulée sur les noyaux du vague. Un second cas clinique analogue, que nous devons à la très grande amabilité de M. le Dr Aviragnet, nous a donné des résultats identiques. Nos expériences *in vitro* ont complété cette démonstration ainsi que nos recherches expérimentales sur les animaux.

OBSERVATIONS CLINIQUES

PREMIER CAS (*en collaboration avec M. Guillain*)

(Paralysie diphtérique bulbaire. Mort. Inoculation du bulbe aux cobayes. Les animaux meurent avec des symptômes d'intoxication diphtérique.)

Il s'agit d'un malade de 23 ans qui fit deux séjours successifs à l'hôpital Cochin. Le 20 août 1909 il entra pour une angine diphtérique d'apparence maligne. Il fut transféré le lendemain à l'hôpital d'Aubervilliers après avoir reçu 40 centimètres cubes de sérum. A l'hôpital d'Aubervilliers le traitement sérothérapique fut continué, mais nous ignorons la dose totale de sérum qui fut injectée. Le malade sortit d'Aubervilliers au

bout de quelques jours. Le 28 août il constata une certaine difficulté de la déglutition et du nasonnement; le 2 septembre il eut un vomissement; le 3 septembre il entra pour la deuxième fois à l'hôpital Cochin. Il était alors pâle, avec un teint plombé, paraissait profondément intoxiqué: on constatait une paralysie bilatérale et totale du voile du palais avec nasonnement et rejet des boissons par les fosses nasales, puis une paralysie de l'accommodation à gauche; il y avait du hoquet, de la dyspnée; le pouls était mou, petit, irrégulier; la tension artérielle était de 11 centimètres de mercure à l'appareil de Potain; les bruits du cœur étaient sourds; il n'y avait pas de fièvre; les urines étaient albumineuses. Malgré une nouvelle injection de 20 centimètres cubes de sérum antidiphthérique et des tonicardiaques, le malade eut un vomissement dans l'après-midi du 4 septembre, le hoquet augmenta, le pouls tomba à 44 et la mort survint à 10 heures du soir.

A l'autopsie, l'examen macroscopique du système nerveux central ne montra aucune lésion spéciale; l'étude histologique du bulbe n'a pas été faite, car nous avons réservé cet organe pour les expériences que nous relatons plus loin. Le foie avait l'aspect du foie toxi-infectieux avec des taches ecchymotiques jaunâtres à sa surface; les reins se décortiquaient facilement, mais présentaient certains points de néphrite hémorragique. Rien de spécial n'était à noter dans la rate et les capsules surrénales. Les poumons étaient congestionnés au niveau des bases. Les cavités cardiaques ne contenaient que des caillots agoniques sans thrombose proprement dite.

Nous avons pensé, à l'occasion de cette autopsie, qu'au lieu de couper le bulbe en série pour y déceler les quelques lésions cellulaires maintes fois recherchées déjà, il serait préférable, si la chose était possible, de mettre en évidence par des expériences biologiques la présence de corps toxiques que les méthodes histo-chimiques ne permettent pas de constater.

Le liquide céphalo-rachidien retiré le 4 septembre par ponction lombaire était limpide et sans trace de réaction cellulaire.

Son injection à des cobayes à la dose de 1/2 centimètre cube dans la cavité crânienne et la cavité péritonéale ne détermina aucun trouble.

Par contre l'inoculation du système nerveux central mit en évidence des poisons fixés sur certaines parties du bulbe. Le bulbe et la moelle cervicale furent lavés pendant 24 heures pour éliminer l'action possible de la toxine contenue dans le sang ; nous avons ensuite avec un scalpel stérilisé enlevé la portion juxta-ventriculaire de la calotte bulbaire au niveau de laquelle se trouvent les noyaux du vague. Cette substance nerveuse fut broyée dans un mortier stérile, triturée dans son volume de sérum physiologique et répartie en injections entre 3 cobayes : Le cobaye 1 reçut à 4 heures de l'après-midi 0,25 centimètre cube de cette émulsion en injection intra-crânienne ; l'animal mourut dans la nuit suivante. A l'autopsie, ni hémorragie méningée, ni lésion du cerveau.

Le cobaye 2 reçut 0,5 centimètre cube de l'émulsion en injection intra-péritonéale. La mort survint en 30 heures. A l'autopsie les capsules surrénales sont rouges, la plèvre est congestionnée avec un peu de liquide.

Le cobaye 3 reçut 0,5 centimètre cube de l'émulsion en injection sous-cutanée dans la patte postérieure droite ; la mort survint en 72 heures. Localement il ne s'était pas formé d'abcès ; le foie était un peu gras, les capsules surrénales un peu rouges, la rate congestionnée.

Nous n'avons relevé aucune trace d'infection ni dans le crâne, ni dans le péritoine ; les cultures du sang du cœur restèrent stériles.

Par contre, les mêmes injections réalisées parallèlement sur 3 cobayes témoins de façon identique avec des émulsions de la moelle cervicale et de la région antérieure pyramidale du bulbe furent absolument négatives ; les cobayes ne présentèrent aucun trouble.

DEUXIÈME CAS

(que nous devons à l'obligeance de M. le docteur Aviragnet)

Fo... âgé de 6 ans 1/2 entre dans le Pavillon de la Diphtérie, aux Enfants malades, le 10 décembre 1910, il est atteint d'une angine maligne avec exsudat bilatéral sur les deux amygdales et la luette.

Il reçoit 140 centimètres cubes (80 centimètres cubes puis 60) de sérum antidiphtérique. Néanmoins une paralysie du voile précoce survient le 14 décembre et malgré des injections répétées de sérum (40, 20, 20, 10, 5, 5, 5, 5) la paralysie des membres inférieurs se déclare le 14 janvier, le pouls est à 120, puis oscille entre 120 et 136. La tachyarythmie s'accroît et la mort survient, dans le collapsus cardiaque, sans fièvre, le 14 janvier 1911. On prélève à l'autopsie différentes régions du système nerveux, et les inoculations suivantes sont pratiquées :

Cobaye 1 (P = 370) reçoit la dose de 0 cmc. 2 des noyaux d'origine bulbaire du vago-aspinale en injection intracrânienne. Inoculé à 6 heures du soir, bien portant à 7 h. 1/2, il est trouvé mort, flasque, le lendemain matin. Il ne présentait aucune lésion cérébrale ; les poumons étaient congestionnés.

Cobaye 2 (P = 395). — Reçoit en injection sous-cutanée 0 cmc. 25 de la même pulpe nerveuse et reste intact.

Cobaye 3 (P = 390). — Reçoit 0 cmc. 25 de cette même pulpe nerveuse additionnée de 10 centimètres cubes de sérum antidiphtérique. Reste intact.

Cobaye 4. (P = 370). — Reçoit en injection intracrânienne 0 cmc. 2 de pulpe nerveuse prélevée dans la région dorsale de la moelle. Reste intact.

Cobaye 5 (P. = 370). — Reçoit 0 cmc. 2 de cette même pulpe en injection sous-cutanée. Reste intact.

Le seul cobaye qui ait été intoxiqué est donc celui qui a reçu la pulpe nerveuse bulbaire en injection intra-crânienne.

TROISIÈME CAS

(que nous devons à l'obligeance de M. le Dr Aviragnet)

Ch..., 5 ans 1/2. Entre dans le service du Dr Aviragnet pour angine maligne hémorragique, le 30 janvier 1911.

Malgré les injections de sérum, cet enfant fut emporté en 8 jours au milieu d'un syndrome hémorragique des plus graves : épistaxis à répétition, foie gros et douloureux, pouls filant et cœur dilaté. A l'autopsie, le foie était un peu gros, le cœur flasque, sans thrombose. Les inoculations suivantes furent pratiquées.

Cobaye 1 (P = 275). — Reçoit 0 cmc. 4 de sang du cœur en injection sous-cutanée.

La culture du sang du cœur en bouillon peptoné fut négative.

Cobaye 2 (P = 470). — Reçoit 0 cmc. 2 des noyaux du vague en injection intracrânienne.

Reste intact.

Cobaye 3 (P = 350). — Reçoit 0 cmc. 2 de l'écorce rolandique de l'hémisphère gauche en injection intracrânienne.

Reste intact.

Les injections sous-cutanées de tissu nerveux et hépatique ne donnèrent aucun résultat.

De l'expérience I nous avons pu conclure qu'il existait au niveau des noyaux du vague des corps toxiques extrêmement actifs qui ont fait mourir les cobayes avec des signes analogues à ceux de l'intoxication par la toxine diphtérique ; chez le cobaye I de cette expérience, les capsules surrénales et les plèvres étaient indemnes, mais on sait, et nous l'avons vérifié, que par injection intracrânienne de toxine, la mort survient trop rapidement pour que ces lésions aient le plus souvent le temps de se pro-

duire. Cette congestion des capsules était d'ailleurs légère chez le cobaye 3 et nette chez le cobaye 2. L'intégrité parfaite des témoins suivis pendant plusieurs semaines contraste avec ces résultats positifs.

Dans l'expérience II, l'enfant était également atteint d'une forme toxique de diphtérie, avec paralysie du voile, puis paralysie des membres inférieurs et troubles cardiaques : or, seul, le cobaye inoculé avec la région du X fut tué, alors que les autres survécurent. Les résultats négatifs obtenus par injections sous-cutanées ne doivent pas surprendre, car la dose inoculée était trop faible.

Dans le cas III, au contraire, il s'agissait d'un enfant emporté par des accidents hémorragiques à évolution rapide, au cours d'une angine maligne : le système nerveux n'était pas toxique. Non pas que dans ce cas, nous prétendions que la toxine diphtérique n'ait joué aucun rôle, il est bien probable, au contraire, que cet organisme devait être imprégné de toxine, mais le fait même de sa diffusion dans tous les organes qui explique la gravité clinique, rend compte aussi de l'impossibilité où l'on est de mettre en évidence une toxicité plus grande du tissu nerveux. Ce fait s'oppose donc aux deux précédents où la toxine, imprégnant lentement les centres nerveux, avait eu le temps de se localiser électivement en certaines régions du névraxe, et c'est cette accumulation de corps toxiques en un point qui explique qu'on puisse aussi nettement dans ces cas la mettre en évidence par des inoculations aux animaux.

Ces expériences complètent la physiologie pathologique des paralysies diphtériques. Au niveau des plaies des

membres recouvertes d'un exsudat diphtéritique, au niveau des amygdales, tapissées des fausses membranes, les nerfs périphériques plongent dans des foyers producteurs de toxines et ils les drainent vers les centres, tout comme les multiples racines d'un arbre aspirent les sucres nourriciers du sol. Ainsi se constitue, par la voie de la névrite ascendante, une imprégnation toxinique des centres nerveux. La lésion des noyaux bulbaires détermine l'apparition d'une paralysie du voile du palais, tantôt précoce, si la toxine est abondante; tantôt tardive, lorsque l'intoxication est lente et légère : on sait quelle est la valeur clinique de la date d'apparition des paralysies du voile, à tel point que l'on pourrait poser en axiome : paralysie précoce du voile, paralysie grave, pronostic réservé; paralysie tardive du voile, évolution fugace des accidents nerveux, pronostic bénin.

Dans les formes graves, ce n'est pas que la paralysie du voile soit grave en elle-même, mais elle est l'indice d'une imprégnation toxinique des centres nerveux, qui va continuer son œuvre. Et lentement, en effet, par l'intermédiaire des lipoïdes tissulaires, ou peut-être par la voie de ces espaces interstitiels et lymphatiques dont MM. P. Marie et Guillaïn ont démontré l'existence au niveau de la moelle, les corps toxiques circulent dans le névraxe pour se fixer électivement sur certaines cellules nerveuses : cellules d'origine des nerfs cardiaques, ou cellules motrices des cornes antérieures de la moelle en particulier.

Cette circulation de la toxine, suivie d'une fixation et d'une accumulation en certains points n'est pas une simple hypothèse.

Elle est démontrée par la clinique : on sait que les en-

fants ou les adultes atteints de paralysie du voile du palais ne sont le plus souvent atteints d'accidents paralytiques des membres inférieurs ou supérieurs que plusieurs jours ou même plusieurs semaines après le début de la paralysie du voile, et le fait n'est pas rare d'observer des malades guéris de leur angine, voire même de leur paralysie vélo-palatine, qui paraissent entrer en pleine convalescence ou semblent guéris, lorsque se déclare une paralysie des membres inférieurs.

Cette hypothèse est confirmée par l'expérimentation. On connaît cette expérience de Babonneix dans laquelle on observe chez le lapin une paralysie du membre postérieur gauche après injection de toxine dans le sciatique gauche, puis une paralysie de la patte antérieure gauche. Pour observer une telle évolution il faut non seulement que la toxine ait remonté jusqu'à la moelle en suivant le trajet des nerfs, mais qu'elle ait circulé de la moelle lombaire à la moelle cervico-dorsale par la voie des éléments nerveux. Enfin cette hypothèse s'appuie sur nos expérience *in vitro* qui démontrent l'affinité élective de la toxine pour certains lipoïdes du tissu nerveux.

Ainsi nous apparaît dans son ensemble la physiologie pathologique des accidents nerveux de la diphtérie ; telles nous en avons vu découvrir les étapes progressives, à la lumière des données fournies par l'observation clinique, de l'histologie pathologique et de l'expérimentation biologique et chimique.

II. — DIPHTÉRIE EXPÉRIMENTALE DES ANIMAUX

Les diphtéries expérimentales ont confirmé le fait clinique. Les expériences ont été faites avec le bacille diphtérique et avec la toxine.

*Diphtérie expérimentale par injection sous-cutanée
de bacilles diphtériques.*

Par inoculation de bacilles diphtériques américains dans la patte postérieure des chiens, nous n'avons pu que deux fois, sur six chiens, reproduire des paralysies localisées et, dans ces deux cas, la méthode d'inoculation intra-crânienne aux cobayes permettait de démontrer la présence de corps toxiques fixés dans les centres nerveux. Les résultats les plus intéressants ont été fournis par le chien I.

Production de paralysie par inoculations sous-cutanées de bacilles diphtériques. Monoplégie de la patte antérieure droite. La moelle contenait des corps toxiques au niveau du segment cervical. — Le chien 1 fut inoculé avec 0 cmc. 25 d'une émulsion de bacilles diphtériques à la patte postérieure gauche. 10 jours après apparut une monoplégie isolée de la patte antérieure droite, suivie de hoquet, puis de mort. Les cobayes inoculés avec le cerveau et la région bulbo-protubérantielle restèrent intacts; seuls ceux inoculés avec la moelle lombaire et la moelle cervicale sont malades, meurent ou deviennent cachectiques. A l'autopsie des cobayes, on trouve une congestion des capsules surrénales avec liquide hémorragique dans la plèvre, soit les caractères classiques de l'intoxication diphtérique. Chez ce chien les bacilles diphtériques inoculés au niveau de la patte posté-

rière ont donc secrété localement la toxine, qui transportée par les nerfs périphériques à la moelle, s'est fixée et accumulée dans la moelle cervicale et a déterminé l'évolution d'une paralysie diphtérique de la patte antérieure. (Protocole de l'expérience, p. 32.)

Cette monoplégie isolée montre bien cliniquement le rôle de la moelle dans la production des paralysies diphtériques ; et ce fait peut se rapprocher de l'observation analogue de Babonneix qui observa chez un lapin une monoplégie du membre postérieur gauche après injection de toxine dans le sciatique gauche, puis une paralysie de la patte antérieure gauche. L'hypothèse que nous avons émise, d'une circulation de la toxine dans la moelle est donc démontrée, puisque l'on peut dans ces cas, déceler la présence de la toxine diphtérique *in situ* dans l'axe nerveux spinal.

*Diphtérie expérimentale par injection sous-cutanée
de toxine diphtérique.*

Les faits démontrant la fixation de la toxine diphtérique sécrétée dans l'organisme par les bacilles, sur le tissu nerveux, sont confirmés par des expériences de Connio (1) et par nos expériences, au moyen de la toxine diphtérique.

Expériences de Connio. — Cet auteur injecte à des cobayes de la toxine diphtérique en quantités variant de 0,1 à 1 centimètre cube et laisse évoluer l'intoxication diphtérique. Il prélève alors chez ces cobayes les différents or-

(1) A. CONNIO. Sulla diffusione nell' organismo della tossina difterica. *Annali dell' Istituto Maragliano*, Mai 1909, pp. 184-191.

ganes, qu'il lave pour éliminer le sang, puis il broie des fragments de cerveau, de capsules surrénales, de foie, de rein, dans de l'eau stérilisée et il injecte l'émulsion sous la peau des cobayes neufs ; ceux-ci meurent avec des signes d'intoxication diphtérique (congestion des capsules surrénales, paralysie du train postérieur, pleurésie hémorragique). Des résultats positifs constants furent obtenus par lui avec les capsules surrénales et le cerveau ; le foie, le rein, le sang, la rate et souvent la moelle furent négatives. Quatre séries d'expériences furent faites toutes concordantes (16 cobayes). Dans trois autres séries, il obtint les mêmes résultats en injectant la toxine diphtérique à des lapins. En somme, en faisant le relevé de ces tableaux, on constate que sur 26 animaux (cobayes et lapins) il a retrouvé la toxine :

Dans 97 p. 100 des cas dans les capsules surrénales (1) ;

Dans 97 p. 100 des cas dans le cerveau ;

Dans 4 p. 100 des cas dans le foie.

Expériences personnelles. — Une nouvelle série d'expériences était nécessaire :

1^o Pour vérifier les faits publiés par Connio ;

2^o Pour vérifier l'action de l'antitoxine diphtérique sur les corps toxiques qui sont ainsi mis en évidence chez les animaux morts d'intoxication diphtérique.

(1) On sait que l'intoxication diphtérique se traduit surtout par un syndrome clinique dans lequel dominent les signes nerveux et des signes d'insuffisance surrénale, et que, à l'autopsie, une des lésions essentielles est la congestion des capsules surrénales, parfois hémorragiques. Il y a donc parallélisme entre les lésions anatomiques et cliniques d'une part, et l'accumulation et la fixation de la toxine d'autre part aux mêmes points.

Les injections de toxine diphtérique ont été faites par voie sous-cutanée à des lapins et des cobayes ; puis on injectait le système nerveux ou les capsules surrénales de ces animaux à des cobayes neufs, soit immédiatement, soit après les avoir mélangés à de l'antitoxine diphtérique, ou bien encore ces injections étaient faites à des animaux immunisés la veille par une injection sous-cutanée d'antitoxine.

Voici les faits qui ont été constatés :

1^o La substance nerveuse et les capsules surrénales des animaux inoculés avec la toxine diphtérique renferment parfois des corps toxiques qui déterminent des lésions identiques à celles de la toxine diphtérique pure.

Dans presque toutes les expériences, ces injections de tissu nerveux ont donné des résultats positifs pour les cobayes neufs, soit en injection intra-crânienne, soit par voie sous-cutanée. Dans ce dernier cas, on observait à l'autopsie les lésions typiques de l'intoxication diphtérique (congestion des capsules surrénales, épanchement hémorragique des plèvres), ou la formation d'escarre avec cachexie. Les résultats n'ont cependant pas été obtenus d'une façon constante, contrairement à Connio ; notre méthode ayant consisté à injecter le plus souvent, non pas le filtrat des organes, mais la pulpe de l'organe broyée dans l'eau physiologique, les deux séries d'expériences et les résultats obtenus ne sont peut-être pas comparables.

2^o Il fallait rechercher comment se comporte l'antitoxine vis-à-vis de ces corps toxiques.

Les expériences faites à ce sujet montrent que l'addition d'antitoxine *in vitro* à ces corps toxiques entraîne des effets variables.

Dans les expériences par inoculation intra-crânienne, l'addition d'antitoxine *in viro* au tissu nerveux toxique n'a aucun effet (lapins, 2 ; cobayes, 4 et 6, p. 50) ou bien retarde seulement l'intoxication (lapin 1, cobayes 4, page 50) ou l'empêche d'évoluer (lapin 1, cobaye 5, p. 50).

Dans les expériences par injection sous-cutanée, les résultats obtenus sont aussi variables : tantôt l'antitoxine empêche l'intoxication (expérience 3, cobaye 1, p. 52), tantôt elle n'a aucun effet (expérience 1, cobaye 4, p. 52) après incubation. S'agit-il de la toxine ordinaire ou d'un corps nouveau résultant de sa transformation au sein de l'organisme ; *in vitro* nos expériences ne nous ont rien permis d'observer d'analogue, mais on ne peut conclure qu'il en est ainsi *in vivo* ; ces poisons n'ayant été qu'irrégulièrement neutralisés par l'antitoxine, il semble difficile d'expliquer ce fait autrement que par une transformation au moins partielle de la toxine, sans qu'il s'agisse là d'un vrai poison secondaire agissant immédiatement et sans incubation (1).

(1) La question est d'autant plus délicate que dans ces expériences on injecte non seulement la toxine pure ou transformée mais encore des substances contenues dans le tissu nerveux et résultant de la réaction de l'animal à la toxine inoculée (Toxino-coaguline et toxinolysine de NICOLLE). Suivant les proportions de ces différentes substances il est bien possible que l'on puisse assister à des effets physiologiques opposés (neutralisation des corps toxiques ou leur libération massive avec production d'accidents plus ou moins rapides).

PROTOCOLE DES EXPÉRIENCES

PREMIÈRE SÉRIE

Diphthérie expérimentale par injection de bacilles diphthériques au chien.

Chien 1 (8kgs) 17 novembre 1909. — Injection de 0 cmc. 25 d'une émulsion louche de bacilles diphthériques au niveau de la patte postérieure gauche.

21 novembre. — Patte tuméfiée et douloureuse.

26 novembre. — Chien amaigri. Réinjection de 0 cmc. 25 d'une émulsion de la culture à la même patte.

27 novembre. — Apparition d'une monoplégie de la patte antérieure droite.

28 novembre. — Monoplégie complète de la patte antérieure droite. Amaigrissement accentué, l'animal refuse de manger.

29 novembre. — Monoplégie persistante, hoquet, mort dans la soirée, le 12^e jour après la 1^{re} injection de bacilles, vers 4 heures.

L'autopsie est faite immédiatement ; le système nerveux est enlevé aseptiquement et l'on prélève les fragments inoculés que l'on agite quelques instants dans des verres stériles contenant de l'eau physiologique stérilisée ; ces fragments sont ensuite broyés dans des mortiers stériles avec des baguettes de verre. On inocula ainsi 5 cobayes de 5 à 600 grammes par injections intra-crâniennes avec différentes parties du système nerveux.

1^o Cerveau : dose, 0 cmc. 2, le cobaye reste intact.

2^o Région bulbo-protubérantielle : dose, 0 cmc. 2, le cobaye reste intact.

3^o Moelle cervicale prise à la hauteur des 4^e et 5^e racines cervicales.

Cobaye 1. — Dose, 0 cmc. 15. L'animal, inoculé à 5 heures, reste bien portant après l'opération ; à minuit il est très malade

et sur le flanc, le poil hérissé. Il reste malade le 30 novembre et le 1^{er} décembre, il se remet ensuite.

Cobaye 2. — Dose, 0 cmc. 2. Supporte parfaitement l'opération. A minuit, il est couché sur le flanc et très malade ; mort le lendemain matin. A l'autopsie, congestion des capsules surrénales, pleurésie hémorragique (liquide sanglant) ; rien au niveau de l'encéphale ; pas d'infection.

Cobaye 3. — Reçoit 0 cmc. 5 de la moelle cervicale *par injection sous-cutanée*, pesait 250 grammes ; il ne se produit aucune infection locale, le cobaye maigrit beaucoup et meurt de cachexie le 22 décembre ayant perdu 120 grammes. Rien de spécial à l'autopsie. (Des faits analogues sont observés chez des cobayes qui reçoivent des doses minimales de toxine diphtérique).

4^e Moelle lombaire : un cobaye reçoit 0 cmc. 2 de ce tissu en injection intra-crânienne. Bien portant après l'opération et malade à partir de minuit, meurt le lendemain matin. A l'autopsie, congestion pleuro-péritonéale avec liquide sanglant, capsules surrénales rouges, à gauche elle est hémorragique. Rien au niveau du système nerveux.

Les cultures du système nerveux des cobayes inoculés ont été négatives.

En somme, il s'agit là d'un chien qui, au cours d'une infection diphtérique de la patte postérieure, a présenté une paralysie diphtérique mortelle de la patte antérieure droite. Après la mort, le cerveau et la région bulbo-protubérantielle ne contenaient pas de corps toxiques, seules la moelle cervicale d'où naissent les nerfs des muscles paralysés, et la moelle lombaire en relation directe avec la patte inoculée, ont tué les cobayes avec des symptômes et des lésions identiques à celles de l'intoxication diphtérique.

Chiens 2, 4, 5, 6 et 7 inoculés avec des bacilles diphtériques, meurent sans paralysie localisée et sont inutilisables pour ces recherches. Le système nerveux du chien 7, inoculé à 4 cobayes, les a laissés tous intacts.

Chien 3 (6 kgs). Reçoit, le 17 janvier 1910, 0 cmc. 1 d'une

émulsion de bacilles diphtériques dans la patte antérieure droite.

24 janvier : Réinoculation de 0 cmc. 2 de bacilles au niveau de la patte postérieure droite.

28 janvier : Monoplégie de la patte postérieure droite, légère.

31 janvier : Un vomissement, l'animal est triste.

1^{er} février : Réinoculation de 0 cmc. 15 de bacilles à la patte antérieure droite.

8 février : Paraplégie postérieure.

10 février : Mort. L'autopsie est faite 6 heures après la mort, de la même façon que pour le chien 1 ; des injections intra-crâniennes sont faites avec le bulbe, le cerveau, la moelle, à des cobayes.

1^o Bulbe, dose 0 cmc. 2, cobaye intact.

2^o Cerveau (écorce cérébrale), dose, 0 cmc. 2, mort dans la nuit, pas d'infection.

3^o Moelle lombaire, dose, 0 cmc. 2, mort dans la nuit, pas d'infection.

Ces cobayes sont morts sans présenter rien de net à l'autopsie ; mais souvent, par injection intra-crânienne, on obtient des résultats analogues avec la toxine diphtérique, ce qui rend les résultats moins décisifs que lorsqu'il existe des lésions typiques comme pour le chien 1.

DEUXIÈME SÉRIE

Diphtérie expérimentale par injection de toxine diphtérique aux lapins.

Lapin 1 (3 kgs 400). — Injection de 0 cmc. 4 de toxine diphtérique à la patte postérieure gauche, le 21 août. Paralysie du train postérieur le 23, à 8 heures du matin, mort à midi.

Injection des centres nerveux dans la cavité crânienne de 5 cobayes.

Cobaye 1. — Moelle lombaire, dose, 0 cmc. 2 ; mort en 3 heures, sans convulsion.

Cobaye 2. — Bulbe, dose, 0 cmc. 2 ; mort en 7 heures, sans convulsion.

Cobaye 3. — Cerveau, dose, 0 cmc. 2 ; mort en 6 heures, sans convulsion.

Cobaye 4. — Moelle lombaire, dose, 0 cmc. 2, mélangée avec 0 cmc. 1 d'antitoxine diphtérique. Le cobaye est malade à partir de la sixième heure et meurt en 10 heures.

Cobaye 5. — Moelle lombaire, dose, 0 cmc. 2, mélangée avec 0 cmc. 1 d'antitoxine. Le cobaye n'est malade que le lendemain matin ; malaise 24 heures ; il se remet.

Le sérum antidiphtérique paraît avoir retardé l'intoxication du cobaye 4 et empêché celle du cobaye 5.

Lapin 2 (2 kgs 300). — Injection de 0 cmc. 5 de toxine diphtérique à la patte postérieure gauche, mort en 48 heures. Les inoculations intra-crâniennes sont faites aux cobayes suivants :

Cobaye 1. — Moelle lombaire, dose, 0 cmc. 2. Reste intact.

Cobaye 2. — Moelle lombaire, dose, 0 cmc. 2, mélangée à 0 cmc. 1 d'antitoxine. Reste intact.

Cobaye 3. — Cerveau, dose, 0 cmc. 2. Mort en 6 heures.

Cobaye 4. — Cerveau, dose, 0 cmc. 2, mélangée à 0 cmc. 1 d'antitoxine. Meurt en 6 heures.

Cobaye 5. — Bulbe, dose, 0 cmc. 2. Mort en 6 heures.

Cobaye 6. — Bulbe, dose, 0 cmc. 2, mélangée à 0 cmc. 1 d'antitoxine. Mort en 6 heures.

La moelle lombaire et dorsale à la dose de 0 cmc. 5 est injectée sous la peau à un cobaye qui meurt en 48 heures. A l'autopsie lésions d'intoxication diphtérique typiques, épanchement hémorragique des plèvres et rougeur des capsules.

Le sérum antidiphtérique n'a pas empêché l'intoxication des cobayes 4 et 6.

Lapin 3. — Injection de 0 cmc. 3 de toxine diphtérique à la patte postérieure droite. Mort en 24 heures.

Cobaye 1. — Reçoit 0 cmc. 5 de moelle par la voie sous-cutanée. Reste intact.

Cobaye 2. — Reçoit 0 cmc. 3 de moelle en injection intra-péritonéale. Reste intact.

Cobaye 3. — Reçoit 10 centimètres cubes constituant le filtrat de la moitié du cerveau de lapin en injection intra-péritonéale. Reste intact.

Cobaye 4. — Reçoit 0 cmc. 5 de moelle additionnée *in vitro* de 10 centimètres cubes de sérum antidiphtérique par voie sous-cutanée ; meurt en 4 heures avec congestion intense et ecchymoses au point d'injection ; rien ailleurs.

Cobaye 5. — Reçoit 10 centimètres cubes de filtrat de l'autre moitié de cerveau additionné de 10 centimètres cubes de sérum antidiphtérique par la voie intra-péritonéale. Reste intact.

Cobaye 6. — Reçoit 0 cmc. 3 du sang du cœur par voie sous-cutanée. Reste intact.

De ces expériences, il est difficile de tirer aucune conclusion précise. La mort du cobaye 4 tient peut-être à une sensibilité spéciale de cet animal vis-à-vis du sérum de cheval, à moins d'admettre que l'on se trouve ici en présence d'un phénomène d'anaphylaxie primitive, analogue à celui qu'a étudié Dopfer avec le méningocoque et le sérum antiméningococcique : le mélange du sérum antiméningococcique et des méningocoques est très toxique, alors que l'injection des méningocoques seule ne détermine aucun effet. L'addition d'antitoxine aux corps toxiques supposés dans la moelle aurait-elle ici déterminé une anaphylaxie primitive analogue ? C'est une simple hypothèse que l'on peut soulever sans oser conclure.

TROISIÈME SÉRIE

Diphtérie expérimentale par injection de toxine diphtérique aux cobayes.

Expérience 1. — Un cobaye reçoit 0 cmc. 1 de toxine à la patte postérieure droite. Mort en 24 heures.

Cobaye 1. — Reçoit 0 cmc. 5 de cerveau en injection sous-cutanée ; reste intact.

Cobaye 2. — Reçoit 0 cmc. 5 de cerveau additionné de 2 centimètres cubes d'antitoxine. Reste intact.

Cobaye 3. — Reçoit une capsule surrénale broyée en injection sous-cutanée ; œdème le 3^e jour au point d'injection ; escarre puis cachexie ; guérit au bout de 3 semaines.

Cobaye 4. — Reçoit l'autre capsule surrénale broyée en injection sous-cutanée avec 1 centimètre cube d'antitoxine. Meurt le 3^e jour avec congestion des capsules surrénales et pleurésie hémorragique.

Cobaye 5. — Reçoit 1 centimètre cube de foie broyé avec 3 fois son volume d'eau en injection sous-cutanée. Reste intact.

Expérience 2. — Un cobaye reçoit 0 cmc. 5 de toxine diphtérique en injection sous-cutanée ; mort en 24 heures.

Cobaye 1. — Reçoit 0 cmc. 5 de cerveau en injection sous-cutanée ; meurt en 48 heures avec capsules surrénales rouges et pleurésie hémorragique ; œdème aseptique au point d'injection.

Cobaye 2. — Reçoit 0 cmc. 5 du cerveau additionné de 5 centimètres cubes d'antitoxine diphtérique ; meurt le 5^e jour de phlegmon. Cas à éliminer.

Cobaye 3. — Reçoit une capsule surrénale. Reste intact.

Cobaye 4. — Reçoit l'autre capsule surrénale additionnée de 5 centimètres cubes d'antitoxine. Reste intact.

Expérience 3. — Un cobaye reçoit 0 cmc. 5 de toxine diphtérique par voie sous-cutanée ; meurt en 24 heures.

Cobaye 1. — Reçoit l'extrait aqueux de capsules surrénales (5 centimètres cubes) par voie sous-cutanée. Ce cobaye 1 avait été immunisé la veille avec 15 centimètres cubes de sérum anti-diphtérique. Il reste intact.

Cobaye 2. — Reçoit l'extrait aqueux de capsules surrénales (les 5 derniers centimètres cubes) par voie sous-cutanée. Ce cobaye, neuf, meurt 7 jours après d'intoxication diphtérique typique avec congestion des capsules surrénales et pleurésie hémorragique.

Cobayes 3 et 4. — Neufs et immunisés reçoivent de l'extrait de cerveau, mais restent indemnes.

Expérience 4. — Injection sous-cutanée de 0 cmc. 5 de toxine diphtérique à un cobaye ; meurt en 48 heures.

Cobaye 1. — Reçoit 5 centimètres cubes du filtrat du cerveau. Reste intact.

Cobaye 2. — Immunisé la veille par une injection de 10 centimètres cubes de sérum antidiphtérique, reçoit 5 centimètres cubes du même filtrat. Cas à réserver par suite d'infection.

Cobayes 3 et 4. — Neufs et immunisés, reçoivent les capsules surrénales en injection sous-cutanée et restent intacts

CHAPITRE II

TÉTANOS

OBSERVATIONS CLINIQUES ET EXPÉRIMENTALES

I. — OBSERVATIONS CLINIQUES

Un mois après notre communication avec M. Guillaïn, à la Société Médicale des Hôpitaux, MM. Jean Troisier et Roux (1) constataient, comme nous l'avions prévu, l'existence de la toxine tétanique dans les centres nerveux d'un malade mort de tétanos. L'inoculation des noyaux masticateurs du trijumeau détermina l'apparition du tétanos expérimental, alors que des cobayes témoins inoculés avec différentes parties du système nerveux restaient intacts.

Depuis cette époque, notre ami Troisier eut l'occasion de continuer ces recherches sur deux enfants tétaniques ; dans l'observation II la toxine put être

(1) J. TROISIER et G. ROUX. Sur la localisation de la toxine tétanique dans la région bulbo-protubérantielle. *Société Médicale des Hôpitaux*, 12 novembre 1909, pp. 510-512.

décélée dans le liquide céphalo-rachidien et dans la moelle lombaire, fait d'autant plus intéressant que la région porte d'entrée du tétanos était une plaie des membres inférieurs ; le cas III fut négatif.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I (*Jean Troisier et Roux*).

Tétanos chez un enfant de 9 ans. Localisation de la toxine tétanique dans la région bulbo-protubérantielle.

Il s'agit d'un enfant de 9 ans qui avait été blessé au pied droit par une pierre ; 14 jours après l'accident, il présenta les premiers signes du tétanos, et le 15^e jour, à son entrée à l'hôpital, on constatait un trismus intense avec dysphagie, de l'opisthotonos et de la contracture des membres inférieurs. Des crises convulsives se produisaient à chaque instant ; bientôt elles devinrent subintrantes. L'enfant succomba au bout de 2 jours. La température, quelques instants avant la mort, était de 42°8 ; la plaie qui avait suppuré n'était pas encore cicatrisée. Le diagnostic n'était pas douteux, il s'agissait d'un tétanos traumatique survenu après une période d'incubation de 14 jours.

A l'autopsie pratiquée 25 heures après la mort, on ne constata qu'une congestion très marquée de l'encéphale et, d'une façon générale, de tous les viscères. Le bulbe et la protubérance furent prélevés ; on enleva sur le plancher du quatrième ventricule une lame de substance nerveuse assez épaisse pour comprendre les noyaux masticateurs des deux côtés ; cette substance nerveuse fut broyée dans un mortier stérilisé et additionnée de son volume d'eau salée ; 2 cobayes furent inoculés avec cette émulsion :

Cobaye 1. — Reçut 0 cmc. 1 de cette substance sous la dure-mère, à la partie postérieure du crâne. Après une incubation de 30 heures, le tétanos se déclara brusquement ; l'animal qui, 2 heures auparavant, ne présentait aucun phénomène anormal, fut atteint d'une contracture spasmodique généralisée, la tête renversée en arrière, le tronc en opisthotonos, les pattes en ex-

tension forcée. De temps en temps se produisent des crises convulsives avec mouvements cloniques des pattes, crises que l'on pouvait provoquer par une excitation cutanée. L'animal fut trouvé mort le lendemain matin.

A l'autopsie, on ne trouva aucune hémorragie d'origine opératoire ; l'examen direct de la substance injectée et sa culture sur bouillon ne décelèrent aucun microbe.

Cobaye 2. — Inoculé à la patte postérieure avec 0 cmc. 2 de la même émulsion, ne présenta aucun symptôme tétanique.

2 souris inoculées sous la peau avec 0 cmc. 1 et 0 cmc. 2 de cette émulsion ne présentèrent aucun trouble.

L'expérience fut complétée en inoculant à d'autres animaux d'autres parcelles de substance nerveuse prélevées dans d'autres régions.

Deux cobayes reçurent sous la dure-mère : le premier une émulsion de la région bulboprotubérantielle antérieure, le second une émulsion de la moelle lombaire (doses égales en centimètres cubes). Deux autres reçurent dans la patte, l'un l'émulsion de moelle lombaire, l'autre une émulsion de substance grise de circonvolutions cérébrales (doses : 0 cmc. 2). Ces cobayes ne présentèrent aucun symptôme tétanique et survécurent.

Il en fut de même pour dix souris inoculées sous la peau, chacune avec une émulsion différente provenant de la région bulboprotubérantielle antérieure, du cervelet, de la moelle lombaire, du nerf crural et du nerf sciatique, des deux trijumeaux ; une souris injectée avec 1 centimètre cube de sang du cœur resta indemne.

En résumé, ils ont produit un tétanos expérimental chez un cobaye par injection intra-crânienne d'une émulsion des noyaux masticateurs, tandis que les injections d'autres régions du système nerveux, faites dans les mêmes conditions sur deux autres cobayes, restaient négatives.

OBSERVATION II (*Jean Troisier et Paiseau*)

Enfant C... R..., bien constitué, âgé de 8 ans $1/2$, a présenté, il y a deux mois, une plaie dans la région du genou gauche; cette plaie qui a suppuré plusieurs semaines, est actuellement cicatrisée; au talon existe une petite écorchure. Le 4 novembre 1909, début du tétanos par trismus et raideur de la nuque; les jours suivants, l'enfant est un peu raide avec trismus intense; les 6 et 7 novembre, nombreuses crises convulsives toutes les 20 minutes en orthotonos avec dysphagie marquée. Mort à 3 heures de l'après-midi le 7 novembre; la ponction lombaire avait donné un liquide clair, sans éléments cellulaires; l'enfant avait reçu en traitement 4 grammes de chloral et 120 centimètres cubes de sérum antitétanique (70 centimètres cubes en injection intra-veineuse, 30 centimètres cubes en injection intra-rachidienne, 20 centimètres cubes en injection sous-cutanée). A l'autopsie, on trouva des ecchymoses pleurales et pulmonaires; rien de spécial dans le système nerveux.

Des inoculations furent pratiquées comme précédemment avec différentes régions du système nerveux.

Le liquide céphalo-rachidien fut inoculé en injection intra-crânienne à la dose de 1 centimètre cube à un cobaye de 420 grammes; l'animal bien portant les deux premiers jours, fut trouvé mort le cinquième en attitude tétanique typique ($P = 365$). A l'autopsie, aucune lésion cérébrale ou méningée.

La moelle lombaire fut inoculée en injection intra-crânienne à la dose de 0 cmc. 2 à un cobaye de 440 grammes; aucun symptôme pendant 4 heures; il fut trouvé mort 16 heures après en attitude tétanique. Rien à l'autopsie. La culture sur bouillon de l'exsudat méningé resta stérile.

Par contre, l'inoculation intra-crânienne de la queue de cheval resta négative à la dose de 0 cmc. 15; des injections sous-cutanées du bulbe et de l'écorce cérébrale à des cobayes restèrent également négatives; de même que des injections sous-cutanées

à des cobayes de différentes parties du système nerveux y compris la moelle lombaire et le liquide céphalo-rachidien ; le manque de matériel empêcha d'inoculer dans la cavité crânienne de plusieurs cobayes d'autres parties du système nerveux.

Les inoculations sous-cutanées négatives à des souris n'ont pas lieu de nous surprendre, car on sait qu'à dose égale, l'injection intra-crânienne à un cobaye est beaucoup plus sensible que l'injection sous-cutanée à une souris.

II. — TÉTANOS EXPÉRIMENTAL DES ANIMAUX

Dans le tétanos des animaux quelques auteurs, Metchnikoff et Morax, Marie et Tiffeneau, ont pu démontrer la présence de la toxine tétanique dans le centre nerveux des animaux tétaniques.

Metchnikoff (1) a trouvé la toxine tétanique dans la moelle épinière d'un coq atteint de tétanos. Morax et Marie (2) ont pratiqué sur des souris des inoculations qui n'ont donné aucun résultat avec les faisceaux du bulbe d'un cheval tétanique, tandis qu'elles ont conféré le tétanos avec des nerfs périphériques, des racines rachidiennes et les faisceaux blancs de la moelle lombaire.

Nous avons nous-mêmes, à plusieurs reprises, recherché la toxine tétanique dans les centres nerveux d'animaux morts de tétanos, soit spontané (chez le cheval), soit pro-

(1) ELIE METCHNIKOFF. Recherches sur l'influence de l'organisme sur les toxines. *Annales de l'Institut Pasteur*. T. XI, novembre 1897, pp. 801-809.

(2) MORAX et MARIE. Recherches sur l'absorption de la toxine tétanique. *Annales de l'Institut Pasteur*. T. XVII, 1903, pp. 335-342.

voqué (chez le lapin); ces inoculations furent négatives.

La nocivité des centres nerveux de l'homme et des animaux tétaniques paraît donc exceptionnelle, sans doute à cause des propriétés antitoxiques du tissu nerveux. Les inoculations ne seront positives que si la dose fixée dépasse la dose neutralisée, s'il y a eu accumulation de la toxine, ou si, par un procédé artificiel, en détruisant les propriétés antitoxiques du tissu nerveux, on libère la toxine tétanique antérieurement fixée.

Marie et Tiffeneau (1) ont mis ce dernier fait en évidence chez le cobaye à plusieurs reprises en desséchant le tissu nerveux ou en le faisant digérer par la papaine. On sait, en effet, que la dessiccation du tissu nerveux détruit la substance albuminoïde; d'autre part, Marie et Tiffeneau ont démontré indirectement que c'est cette substance albuminoïde qui neutralisait la toxine; on comprend donc que la dessiccation mette en liberté la toxine en détruisant les substances protéiques qui lui servaient de support. Il en est de même si l'on fait agir la papaine sur le cerveau d'un cobaye qui a succombé au tétanos; la papaine digère l'albumine et libère la toxine, et dans ces conditions on obtient des résultats positifs.

La toxine fixée sur le tissu nerveux et des malades et des animaux tétaniques conserve, semble-t-il, les mêmes propriétés que la toxine pure, puisque les cobayes inoculés présentent les mêmes contractures et crises convulsives que s'ils avaient reçu de la toxine tétanique.

(1) MARIE et TIFFENEAU. Etude de quelques modes de neutralisation des toxines bactériennes. *Annales de l'Institut Pasteur*, avril 1908, n° 4, pp. 289-299.

La toxine tétanique libérée par la destruction de l'albumine qui l'avait fixée dans le tissu nerveux, a elle aussi les mêmes propriétés que la toxine pure. Le tétanos ainsi provoqué expérimentalement a la même incubation que celui qu'on détermine après injection de toxine tétanique ordinaire ; il n'en diffère ni par ses symptômes ni par son évolution. Il semble donc que la toxine ainsi mise en évidence n'est guère modifiée dans sa nature ou ses propriétés par suite de sa combinaison avec le tissu nerveux.

Un autre fait intéressant ressort de ces inoculations : s'il est vrai qu'il est difficile de déterminer un tétanos expérimental par injection des tissus nerveux d'animaux tétaniques, il ne semble pas que l'injection de ces tissus nerveux soit absolument inoffensive. Certaines des souris ainsi inoculées mouraient sans tétanos en 4 à 8 jours. Les cobayes dans un tiers des cas sont morts de même, soit quelques heures après l'injection, soit plusieurs jours après avec des phénomènes cachectiques. L'addition d'antitoxine au tissu inoculé n'empêche pas ces accidents de se produire. Il semble donc qu'en dehors de la toxine tétanique il puisse exister dans le tissu nerveux des animaux morts de tétanos des poisons sur la nature desquels on ne peut que formuler des hypothèses. Peut-être ces produits toxiques élaborés au sein de l'organisme, indépendamment ou non de la toxine, pourraient expliquer en partie les résultats obtenus par Blumenthal (1) et par

(1) BLUMENTHAL. Ueber die Veränderung des Tëtanusgiftes im Thierkörper und seine Beziehung zum Antitoxin. *Deut. Med. Woch.*, 24 mars 1898, pp. 185-188.

Courmont et Doyon (1), sur lesquels on a longuement discuté.

Courmont et Doyon inoculant à des souris le produit de macération de divers organes des animaux tétaniques obtenaient des phénomènes convulsifs immédiats, qu'ils expliquaient par la transformation de la toxine au sein de l'organisme et la formation de poisons secondaires agissant sans l'incubation. Ces faits ont été vivement discutés par Metchnikoff et ses élèves qui ont mis ces productions de poisons sur le compte de décompositions cellulaires et de formation de ptomaines. Les expériences précédentes ne sont pas en faveur de la théorie de Courmont et Doyon, puisque dans les cas où on a pu déceler la toxine, elle avait les caractères de la toxine pure. Mais il est possible qu'au sein des tissus des animaux tétaniques se produisent des poisons multiples, résultant, soit des transformations de la toxine, brûlée dans le névraxe, soit des combustions intenses qu'entraînent les contractures musculaires, jointes aux conditions d'asphyxie relative par suite de la gêne respiratoire et de la vie anaérobique des cellules nerveuses. Cette production de produits toxiques à la suite des convulsions, des contractures ou de l'asphyxie (Ch. Richet fils) (2) expliquerait dans une certaine mesure les résultats variables de Courmont et Doyon, et les faits d'ailleurs différents observés par nous. Il ne s'agit pas dans nos cas de ptomaines dues à la décomposition des tissus, puisque les animaux

(1) COURMONT et DOYON. Sur le mode d'action de la toxine tétanique. *Société de Biologie*, 9 juillet 1898, p. 750.

(2) CH. RICHTET FILS. Phénomènes post-asphyxiques ; *Archives de Médecine expérimentale*. T. XXII, n° 3, mai 1910, pp. 349-362.

étaient sacrifiés et autopsiés aussitôt après la mort ; ce sont là des phénomènes résultant bien de la toxicité des tétaniques et spécialement de leur tissu nerveux. Ainsi dans le tétanos il y aurait un double processus d'intoxication, par la toxine tétanique, et par les poisons résultant de la maladie tétanique (convulsions, contractures, phénomènes d'asphyxie). C'est l'ensemble de ces poisons qui s'accumulent sur le système nerveux et déterminent une intoxication progressive et la mort.

CHAPITRE III

ETUDE BIOLOGIQUE ET CHIMIQUE DE L'ADSORPTION DES TOXINES DIPHTÉRIQUE ET TÉTANIQUE PAR LA SUBSTANCE NERVEUSE ET DES PHÉNOMÈNES CORRÉLATIFS.

L'étude des affinités spécifiques de la substance nerveuse pour les toxines a eu pour point de départ l'expérience célèbre de Wassermann et Takaki (1). En injectant une ou plusieurs doses mortelles de toxine tétanique à des souris blanches, ces auteurs remarquèrent qu'on pouvait réduire considérablement et même annihiler l'effet du poison en le mélangeant préalablement à une émulsion de cerveau. C'était la découverte du *pouvoir neutralisant* de la matière nerveuse. Cette expérience si simple a ouvert la voie à toute une série de travaux qui présentent un rapport plus ou moins éloigné avec le phénomène de neutralisation, mais qui tous comme lui procèdent d'un même fait : *l'adsorption de la toxine par la substance nerveuse*.

(1) WASSERMANN. Ueber eine neue Art von Kunstliche Immunität. *Berl. Klin. Woch.*, 1898, n° 1, p. 4.

WASSERMANN et TAKAKI. Ueber Tetanus antitoxische Eigenschaften der normalen centralnervenssystem. *Berl. Klin. Woch.*, 1898, n° 1, pp. 5-6.

On chercha d'abord à préciser les conditions et le mécanisme de cette neutralisation et Metchnikoff (1) et ses élèves montrèrent qu'à ce point de vue la substance nerveuse diffère du sérum antitétanique en ce que son action antitoxique est plus limitée dans l'espace et dans le temps.

C'est ainsi qu'on préserve sûrement un cobaye en lui injectant de l'émulsion cérébrale dans la cavité péritonéale, et 24 heures après, la dose mortelle de toxine tétanique au même endroit; mais le cobaye prend le tétanos mortel si l'inoculation du poison est faite 48 heures ou plus longtemps après l'injection de la substance nerveuse. D'autre part, comme l'a prouvé Marie (2), pour obtenir un effet antitoxique, « une action de contact entre les éléments nerveux et la tétanotoxine est indispensable » : Un lapin prendra le tétanos après inoculation d'une dose mortelle de toxine dans la patte postérieure, alors même qu'on lui aura injecté préalablement de l'émulsion cérébrale dans l'autre patte postérieure ou même dans une région du corps plus rapprochée du lieu d'inoculation.

Ces expériences de Marie, rapprochées des recherches de Blumenthal (3), indiquent que la neutralisation n'est pas due à une antitoxine soluble et diffusible issue de la matière

(1) METCHNIKOFF. Recherches sur l'influence de l'organisme sur les toxines. 3^e mémoire. Toxine tétanique et leucocytes. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898, pp. 262-272.

(2) A. MARIE. Recherches sur les propriétés antitétaniques des centres nerveux de l'animal sain. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898, pp. 81-95.

(3) BLUMENTHAL. Ueber die Veränderung des Tetanusgiftes in thierkörper und seine Beziehung zum antitoxin. *Deutsch. Med. Woch.*, 1898, 24 mars, pp. 185-188.

cérébrale, mais bien à la matière cérébrale elle-même. Ceci revient à dire que pour être neutralisée, la tétanotoxine doit s'aller fixer préalablement sur la substance nerveuse et que cette *neutralisation n'est qu'une conséquence d'un phénomène plus général, l'adsorption*. On sait d'ailleurs depuis longtemps combien sont grandes les affinités de la toxine tétanique pour le tissu nerveux. Knorr (1), centrifugeant un mélange en proportions convenables de toxine tétanique et de matière cérébrale, puis inoculant à des souris le liquide alors privé de la substance nerveuse, reconnut que celui-ci avait perdu presque toutes ses propriétés tétanigènes. Il mit ainsi en évidence le *pouvoir adsorbant* considérable de la substance nerveuse pour la toxine tétanique.

La toxine ainsi adsorbée, bien qu'ayant perdu sa toxicité, n'est pas détruite et il semble que la neutralisation dépende d'une réaction de l'organisme sur le mélange cerveau + toxine. Metchnikoff (2) fait remarquer en effet qu'un tel mélange, peu toxique pour un animal déterminé, peut se montrer éminemment toxique pour un autre animal. Il y a plus, chez le même animal, inoculé en des régions différentes du corps, il peut produire des effets différents. C'est ainsi qu'un volume déterminé d'un mélange en proportions convenables de cerveau + toxine injecté chez un cobaye dans les muscles de la cuisse, produit un tétanos grave, alors qu'il n'a que peu ou pas d'effet lorsqu'il est déposé dans la cavité péritonéale ; mais dans ce dernier cas, apparaît une

(1) KNORR. Das Tetanusgift und seine Beziehungen zum thierischen Organismus. *Munch. Med. Woch.*, 1898, n° 12, pp. 362-367. et id., n° 41 pp. 321-325.

(2) *Loc. cit.*, p. 64.

réaction leucocytaire locale plus intense et beaucoup plus rapide que celle qui suit l'injection intra-musculaire. Metchnikoff conclut que la neutralisation est due à un phénomène de phagocytose englobant la matière cérébrale et partant, la toxine qui s'y trouve fixée.

Une autre preuve que la toxine adsorbée par la matière cérébrale n'est nullement détruite, réside dans ce fait qu'on peut lui rendre son activité première, et la mettre en liberté en détruisant, ou tout au moins en modifiant l'intégrité de l'élément nerveux qui lui sert de support : Marie et Tiffeneau (1) tétanisèrent des souris avec un mélange atoxique cerveau + toxine soumis à l'action protéohydrolytique de la papaine ou ayant subi le contact de l'éther ou de l'alcool. C'est par un phénomène analogue qu'en desséchant ce même mélange, on lui rend son pouvoir tétanigène.

Restait à savoir, en second lieu, à quel principe le tissu nerveux doit ses propriétés neutralisantes. Dès les premières recherches, les auteurs reconnaissent à cette substance une nature protéique, à cause de son extrême coagulabilité et de sa fragilité vis-à-vis des agents physico-chimiques les plus faibles. C'est ainsi que, en 1902, Morax et Marie (2) montrent que le cerveau desséché perd 97 p. 100 de son pouvoir neutralisant. En 1905, Landsteiner et Eisler (3) notent que la substance cérébrale simplement mélangée

(1) MARIE et TIFFENEAU. Etude de quelques modes de neutralisation des toxines bactériennes. *Annales de l'Institut Pasteur*, T. XXII, pp. 289-299 et pp. 644-657, 1908.

(2) MORAX et MARIE. Note sur les propriétés fixatrices de la substance cérébrale desséchée. *Société de Biologie*, 27 décembre 1902.

(3) LANDSTEINER et EISLER. Ueber Agglutinin und Lysin wirkung. *Centr. fur. Bakt. Origin.* T. XXXIX, 28 juillet 1905, pp. 309-319.

à l'éther, et abandonnée à l'air pour permettre à l'éther de s'évaporer, n'était plus antitoxique. En 1907, Marie et Tiffeneau reprennent ces expériences et les complètent par l'expérience inverse qui consiste à faire agir l'éther sur le mélange neutre cerveau + toxine : la substance nerveuse perd ainsi son pouvoir neutralisant et le poison recouvre sa toxicité primitive. Ils constatent de plus que les choses se passent d'une manière identique quand on remplace, dans ces expériences, l'éther par l'alcool. Essayant, d'autre part, d'annihiler le pouvoir neutralisant de la matière cérébrale en la soumettant à l'action lipolytique de la stéapsine, ils n'obtinrent que des résultats négatifs. Tous ces faits, joints à l'expérience de la papaine relatée plus haut, plaident bien en faveur de la nature protéique de la substance nerveuse neutralisante.

Les auteurs cherchèrent ensuite si cette propriété n'appartenait pas à d'autres groupes chimiques ; et ils furent amenés à étudier systématiquement l'action sur la toxine tétanique des corps entrant dans la composition du cerveau et de différentes substances dont les propriétés physiques et chimiques rappellent de plus ou moins loin les constituants nerveux. Landsteiner et Botteri (1) mettent la substance émulsionnée ou finement pulvérisée en contact, à la température ordinaire, avec une solution plus ou moins diluée de toxine. Au bout d'une heure, le mélange filtré donne un liquide clair dont la toxicité est mesurée par injection à des cobayes. De cette façon, ils reconnaissent que

(1) LANDSTEINER et BOTTERI. Ueber Verblindungen von Tetanus toxin mit Lipoiden. *Centr. fur. Bakt. T.* XLII, Heft 6, 29 octobre 1906, p. 562.

la lécithine et la cholestérine possèdent un pouvoir adsorbant faible et que le protagon montre pour la toxine une grande affinité. C'est ainsi que, dans leurs expériences, 0 cmc. 25 de protagon adsorbent nettement la toxine diluée au $1/300$, au $1/200$, et même au $1/1000$, tandis que 0 cmc. 50 de cholestérine n'adsorbent pas la toxine diluée au $1/800$. Ils constatent parallèlement que le pouvoir neutralisant du protagon est plus élevé. Dans les mêmes conditions, l'acide stéarique neutralise une grande quantité de toxine, mais il s'agit là d'un phénomène destructif banal, commun à tous les acides ; la tristéarine, bien privée d'acide, ne présente d'ailleurs aucune propriété antitoxique. Des différentes matières protéiques qu'ils étudièrent ensuite : albumine du sérum coagulée par la chaleur ou desséchée, légumine, etc., la caséine seule se montra légèrement adsorbante. Ils purent déterminer des phénomènes tétaniques avec 0 cmc. 05 de cette substance, mis en contact avec une dilution de toxine au $1/200$, puis injectés après lavages à des souris. Marie et Tiffeneau poursuivirent l'étude du pouvoir neutralisant des différentes substances chimiques du cerveau vis-à-vis de la toxine tétanique. D'après leurs recherches, la névrine et la choline sont nettement antitoxiques, mais il s'agit là d'une action destructive analogue à celle des bases et des acides. Les lipoides : cholestérine, lécithine, céphaline ne sont pas neutralisants, à l'exclusion toutefois du protagon qui se montre légèrement actif, car 0 cmc. 05 de cette substance peuvent neutraliser environ deux doses mortelles de tétanotoxine. Ces faits sont bien à l'appui des conclusions auxquelles ces auteurs étaient déjà arrivés en 1902, à savoir que le cerveau doit aux protéines les 97 p. 100

de son pouvoir antitoxique. Les tentatives qu'ils firent ensuite pour isoler la matière albuminoïde neutralisante ne les conduisirent cependant qu'à des résultats négatifs et ni la dialyse de diverses solutions salines ayant macéré avec la matière nerveuse, ni la précipitation par l'acide acétique des protéines cérébrales dissoutes à la faveur des alcalis, ne leur permirent d'obtenir des effets neutralisants.

Takaki (1), en reprenant l'étude de ce phénomène, aboutit à des conclusions tout à fait différentes. Pour lui, c'est l'alcool qui enlève le mieux à la matière cérébrale sa substance active et l'extrait alcoolique doit lui-même ses propriétés aux cérébrosides et plus spécialement à l'acide cérébronique : 1 gramme d'acide cérébronique adsorberait jusqu'à 12.000 doses mortelles pour la souris, de toxine tétanique. Enfin, on doit rapprocher de ces expériences le fait signalé par L. Petit, à savoir que dans la réaction de Calmette (venin de cobra, lécithine et hématies), les toxines tétanique et diphtérique sont capables d'empêcher l'hémolyse en adsorbant la lécithine.

Considérant l'ensemble de ces recherches, on voit que les auteurs sont loin d'être d'accord et qu'ils attribuent le rôle prépondérant dans les phénomènes d'adsorption de la toxine tétanique à des substances différentes. D'où viennent ces divergences ? Sans mettre en cause l'état chimique peut-être variable avec les auteurs des mêmes corps soumis

(1) TAKAKI. Ueber Tetanusgift bindende Bestandteile des Gehirns. *Beitr. z. chem. Pho. und. Path.*, 1908, t. XI, p. 238. In *Bulletin Pasteur*, 1908, p. 603.

(2) L. PETIT. Sur les propriétés lécithinophiles des toxines tétanique et diphtérique. *Société de Biologie*, 9 mai 1908.

à l'étude, la diversité, en tout cas, des techniques employées n'y est pas étrangère. Il ne faut pas oublier non plus que l'adsorption de la toxine tétanique par le cerveau n'est pas un phénomène simple. Déjà en 1903, Besredka (1) insiste sur ce fait qu'on ne doit pas confondre le pouvoir fixateur et le pouvoir protecteur de la substance nerveuse. Dans l'expérience de Wassermann et Takaki, la toxine adsorbée se trouve entièrement neutralisée, mais la matière cérébrale est capable d'adsorber plus de toxine qu'elle n'en peut neutraliser et, dans ce cas, une partie du poison, quoique adhérent à la substance nerveuse, garde ses propriétés tétanigènes. L'étude des affinités de la substance nerveuse pour la toxine tétanique peut donc être comprise de plusieurs façons et pour la clarté des faits, croyons-nous utile de spécifier ce que l'on entend exactement par pouvoir adsorbant, pouvoir fixateur, pouvoir neutralisant.

Le pouvoir adsorbant est la quantité de toxine qu'un poids déterminé de substance est susceptible de soustraire à un certain volume d'une dilution donnée de cette toxine. La toxicité du liquide débarrassé de la matière adsorbante en est la mesure.

Le pouvoir neutralisant est la quantité maxima de toxine qu'un poids déterminé de substance peut rendre inactive. On l'établit en injectant directement à des animaux le mélange complet, substance plus toxine.

Le pouvoir fixateur se mesure par la toxicité qu'acquiert un poids donné de substance plongée dans une certaine

(1) BESREDKA. De la fixation de la toxine tétanique par le cerveau, *Annales de l'Institut Pasteur*, 25 février 1905, pp. 138-147.

dilution de toxine, puis privée du poison en excès par lavages répétés. Il est bien entendu que ce terme ne présume en rien du sort de la toxine, que celle-ci soit intégralement fixée, ou en partie neutralisée.

Tels sont les faits pour le cas particulier de la toxine tétanique, mais l'adsorption peut s'accompagner, pour d'autres toxines, de phénomènes extrêmement différents et même opposés. C'est ainsi que certaines toxines (diphtérique, tuberculine, malléine) sont, non plus neutralisées, mais au contraire, activées, soit qu'il s'agisse réellement d'une augmentation de la toxicité (tuberculine, malléine), soit qu'il s'agisse simplement d'une réduction de l'incubation ou de la maladie expérimentale. Ces données (t. diphtérique) permettront, selon le cas, de mesurer le pouvoir activant.

ADSORPTION DE LA TOXINE DIPHTÉRIQUE PAR LA SUBSTANCE NERVEUSE

I. — *Etude du pouvoir fixateur*

Les travaux précédents déjà nombreux, concernent presque uniquement la tétanotoxine et on peut se demander pourquoi l'étude de la toxine diphtérique a été si longtemps laissée de côté. C'est que les auteurs, ayant constamment en vue le phénomène si curieux de la neutralisation signalée par Wassermann et Takaki, reconnurent vite que le cerveau ne possédait aucun pouvoir neutralisant vis-à-vis de la toxine diphtérique, et que celle-ci ne pouvait, par consé-

quent, nullement convenir à leurs recherches. Envisageant cette étude d'une façon beaucoup plus large et cherchant à préciser, non la seule neutralisation, mais le phénomène général de l'adsorption des toxines avec toutes ses modalités, nous avons été amenés avec Grigaut à étudier les affinités spéciales du tissu nerveux pour la toxine diphtérique (1).

Les faits cliniques et expérimentaux que nous avons observés mettaient nettement en évidence ce phénomène biologique de la fixation de la toxine diphtérique sur le tissu nerveux *in vivo* ; poursuivant ces recherches, nous avons pu constater qu'on pouvait la reproduire facilement *in vitro*.

Il suffit en effet de mettre en contact la toxine diphtérique avec de la substance nerveuse pour conférer à celle-ci des propriétés toxiques qui demeurent, malgré des lavages répétés à l'eau physiologique. Il s'agit donc bien là d'une fixation et nous avons entrepris l'étude de ce pouvoir fixateur en nous adressant à la technique suivante :

0 gr. 50 de matière cérébrale ou de substance à étudier sont mis en contact à la glacière, soit dans un ballon, soit dans un tube couché, avec 20 centimètres cubes de toxine diluée au 1/20^e, 50 centimètres cubes d'une dilution au 1/50^e, 100 centimètres cubes d'une dilution au 1/1000^e, etc. La substance est recueillie après 12 heures de macération et placée dans un tube à centrifugation, d'environ 50 centimètres cubes, rempli d'eau physiologique. On laisse en con-

(1) LAROCHE et GRIGAUT. Adsorption et activation de la toxine diphtérique par la substance nerveuse et les lipoides phosphorés. *Société de Biologie*, 1 avril 1911.

tact de une demi-heure à une heure et on centrifuge. Le dépôt est recueilli, placé dans un autre tube de sérum artificiel et traité identiquement. Au bout de quatre ou cinq lavages, l'excès de toxine non fixée est complètement éliminé. Il nous a été d'ailleurs facile de nous assurer à plusieurs reprises que les derniers liquides de lavage, injectés en plus ou moins grande quantité dans la cavité péritonéale ou dans le tissu sous-cutané des cobayes, ne déterminaient aucun trouble. Il va sans dire, d'autre part, que ces diverses manipulations doivent être conduites aseptiquement et, en particulier, l'on ne doit employer que des instruments, des vases et de l'eau physiologique stériles.

La substance recueillie après un dernier lavage est égouttée et injectée à des cobayes, à la dose de 1 /5^e de centimètre cube par voie sous-cutanée intra-péritonéale ou par inoculation sous-dure mérienne selon le cas. Cette dernière pratique est de beaucoup la plus sensible et permet de déceler des traces minimales de poison. Elle est aussi la plus précise, c'est-à-dire la seule qui puisse donner des résultats toujours comparables, grâce à ce que le produit toxique est porté immédiatement au niveau du tissu nerveux sans le secours de l'organisme.

La maladie expérimentale déterminée par cette injection intra-crânienne de cerveau toxique dure exceptionnellement plus de 24 heures ; l'animal ne présente aucun trouble immédiatement après l'injection et dans les heures qui suivent, puis il tombe sur le flanc et meurt généralement entre la sixième et la huitième heure.

Des cultures ont prouvé qu'il n'y avait pas d'infection secondaire et d'ailleurs, la rapidité de l'évolution de la

maladie est telle qu'elle permet de rejeter toute cause infectieuse. En outre, des expériences de contrôle ont été faites chaque fois avec les mêmes substances, ayant subi toutes les manipulations, à l'exception du contact avec la toxine, et les cobayes témoins sont toujours restés indemnes.

D'autre part, on ne trouve à l'autopsie aucune trace de piqûre cérébrale et les cas s'accompagnant d'hémorragie méningée accidentelle ou de troubles immédiats, par suite d'une injection mal faite, doivent être rejetés, quel que soit le résultat final de l'injection. Avec un peu de pratique, l'inoculation intra-crânienne se fait, d'ailleurs, avec grande facilité et ces accidents, très facilement reconnaissables, se produisent rarement.

La matière cérébrale possède un pouvoir fixateur considérable vis-à-vis de la toxine diphtérique (1) puisque traitée par la solution de toxine au 1/20^e, puis injectée après lavages sous la peau des cobayes, elle détermine une intoxication diphtérique typique ; les résultats sont encore plus probants si on a recours à l'inoculation intra-duremérienne, car on peut provoquer ces accidents même avec la toxine diluée au 1/200^e. La substance nerveuse toxique se comporte comme la toxine diphtérique et *peut être neutralisée in vitro par l'antitoxine* : du cerveau toxique mis à macérer pendant 12 heures avec de l'antitoxine, puis lavé et injecté à des cobayes, ne détermine plus aucun trouble. Le parallélisme d'action se poursuit dans l'expérience de Roux et Borrel

(1) GUILLAIN, LAROCHE et GRIGAUT. Fixation de la toxine diphtérique sur la substance nerveuse. *Société médicale des Hôpitaux*, 12 novembre 1909, pp. 544-547.

et si on injecte de la substance nerveuse toxique dans la cavité crânienne de cobayes immunisés par le sérum antidiphthérique, la mort ou des paralysies peuvent s'en suivre tout comme avec la toxine diphthérique.

Du fait de cette première série d'expériences, on peut dire que *la substance nerveuse a fixé énergiquement la toxine diphthérique et que le poison ainsi fixé n'a perdu aucune de ses propriétés biologiques.*

Nous avons cherché ensuite à préciser ce phénomène en essayant de déterminer les substances auxquelles le tissu nerveux doit ses affinités pour la toxine diphthérique.

Tout d'abord, les extraits obtenus, en épuisant le cerveau desséché successivement par l'alcool, l'éther, le chloroforme et évaporant ensuite ces liquides dans le vide, se sont montrés énergiquement fixateurs, contrairement au résidu final de ces divers épuisements, qui contenait les substances protéiques des hydratées.

Le rôle actif des lipoides apparaissait ainsi nettement. Dans le but de préciser ce premier fait, différents principes ont été extraits du cerveau et étudiés isolément. Nous avons toujours évité dans leur préparation l'emploi d'agents physiques ou chimiques trop énergiques susceptibles d'altérer leurs caractères physiques essentiels ou de modifier trop profondément leur état chimique initial. Nous avons cherché ainsi à sauvegarder, dans la mesure du possible, les propriétés bio-chimiques que ces corps possèdent *in vivo*, aussi croyons-nous nécessaire, avant d'exposer ces recherches, d'indiquer les modes de préparation suivis, afin que les résultats obtenus puissent être comparés et discutés s'il y a lieu, avec fruit.

Les constituants chimiques du cerveau se répartissent, au point de vue des phénomènes d'adsorption, en groupes de substances ayant chacun une attitude spéciale vis-à-vis d'une toxine déterminée et répondant, d'ailleurs, exactement aux groupes chimiques naturels.

I. *Le groupe de la cholestérine*, corps ne renfermant ni phosphore ni azote. Le produit qui a servi à nos recherches a été préparé en épuisant par l'acétone la bouillie de cerveau déshydratée par lavages répétés à l'alcool. Les solutions acétoniques abandonnent par évaporation la cholestérine cristallisée que l'on purifie ensuite par plusieurs cristallisations dans un mélange d'alcool et d'acétone.

II. *Le groupe des cérébrosides*, corps ne renfermant encore ni phosphore, ni azote, mais caractérisés par le fait qu'ils donnent du galactose à l'hydrolyse. Nous avons employé la *cérasine* et la *phrénosine*, extraites du cerveau d'après la technique de Thudichum (1) et la *cérébrine* préparée selon les indications de Parkus (2).

III. *Le groupe des phosphatides*, corps phosphorés et azotés. Nous devons à l'obligeance de M. Cousin deux de ces substances, la *lécithine* et la *céphaline*, retirées d'un cerveau humain et préparées à froid selon les techniques qu'il a décrites (3).

(1) *Die chemische Constitution des Gehirn*. Tübingen, 1901.

(2) *Journ. f. prakt. Chem.*, XXIV, 310, 1881.

IV. *Le groupe du protagon*, substance qui, par ses produits de dédoublement, appartient à chacun des deux groupes précédents et semble être une combinaison de lipoides phosphorés et de cérébrosides. Ce corps est très instable et les diverses techniques qui servent à sa préparation donnent des produits différents. Pour l'obtenir, en réduisant au minimum les chances d'altération, la bouillie de cerveau lavée plusieurs fois à l'éther glacé est épuisée par l'alcool à 85 p. 100 à la température de 45° et les solutions alcooliques réunies sont filtrées à la même température, puis abandonnées à la glacière. Le protagon se dépose, mêlé encore à des traces de phosphatides et de cholestérine. On le purifie en le lavant plusieurs fois à l'éther froid, le reprenant par l'alcool à 85° tiède et laissant refroidir lentement la solution. Nous avons obtenu ainsi des flocons blanc neigeux d'un protagon parfaitement cristallisé, qui a été lavé à l'eau pour éliminer les dernières traces d'alcool et soumis aux expériences biologiques sans être desséché.

V. *Le groupe des protéines*. Les meilleurs résultats nous ont été fournis par les substances albuminoides préparées de la façon suivante : un cerveau humain privé de sang et débarrassé de ses méninges, est réduit en bouillie, puis placé dans un récipient avec 5 litres de solution de chlorure de sodium à 10 p. 100. On agite énergiquement et on abandonne le mélange à la glacière pendant 24 heures. La matière cérébrale se dépose et le liquide surnageant, décanté et filtré, est additionné de 1500 grammes de sulfate d'ammoniaque, puis replacé à la glacière. Au bout de 12 heures, les matières protéiques qui se sont séparées sont recueillies et

TABLEAU II

Pouvoir fixateur du cerveau et de ses constituants chimiques évalué par injections intra-craniennes.

SUBSTANCE INJECTÉE dans le crâne des cobayes à la dose de 0,2 cmc.	TITRE DES SOLUTIONS de toxine diphtérique dans lesquelles ont séjourné 12 h. les substances injectées après lavages multiples et résultats obtenus.					
	1/200	1/100	1/50	1/20	1/10	pure
Cerveau frais	pos. pos.	pos. pos. pos.	pos. pos.		pos.	pos. pos.
Cerveau desséché		pos.				
Extrait alcoolique (formé en majorité de lipoides phosphorés)			pos. pos. pos.	pos. pos. pos.		
Extrait éthéré (formé de li- poides phosphorés et de cholestérine)		pos.	pos.	pos. pos.		
Extrait chloroformique		pos.	pos.	pos. pos. pos.		
Protagon.		neg.		pos.	pos.	pos.
Résidu de cerveau traité par l'alc., éther, chlorof. (ne contient que des albu- minoides coagulées)				neg. neg.		
Cholestérine				neg. neg.		neg. neg. neg. neg.
Cérébrine				neg. neg.		neg. neg.
Albuminoïdes				neg. neg.	neg.	neg. neg.

Le nombre des mots pos. et neg. indique le nombre de cobayes inoculés.

privées du liquide qui les accompagne par une centrifugation énergique, puis soumises à la dialyse.

Il va sans dire que ces diverses manipulations doivent être conduites aseptiquement et l'on ne doit employer que des vases et des liquides stérilisés. La substance que l'on obtient, formée par les globulines et la cérébro-nucléo-albumine est soumise immédiatement aux épreuves d'adsorption.

TABLEAU III

Pouvoir fixateur du cerveau et de ses constituants évalué par injections sous-cutanées.

SUBSTANCE INJECTÉE sous la peau des cobayes à la dose de 0,2 cmc.	TITRE DES SOLUTIONS de toxine diphtérique dans lesquelles ont séjourné 12 h. les substances injectées après lavages multiples, et résultats obtenus.				
	1/100	1/50	1/20	1/10	pure
Cerveau (1)	neg.		neg. neg.		pos.
Extrait alcoolique			pos.		pos.
Protagon.....			neg.	neg.	neg.
Albuminoïdes			neg. neg.	neg. neg.	neg. neg.

(1) Il n'a été fait qu'une injection intra-péritonéale de substance nerveuse ayant séjourné dans la solution de toxine à 1/20 ; le cobaye est mort d'intoxication diphtérique.

Dans le cas particulier de la toxine diphtérique, les lipoïdes appartenant aux deux premiers groupes : cholestérine et cérébrosides, possèdent un pouvoir fixateur nul, c'est-à-dire que, plongés même dans la toxine pure, ils ne manifestent après les lavages aucune propriété toxique. Les lipoïdes phosphorés du troisième groupe sont les substances fixatrices par excellence et ce sont eux qui donnent aux extraits de cerveau mentionnés plus haut toute leur activité : le protagon, quoique moins énergique, fixe encore la toxine dans les dilutions au 1/20^e. L'infériorité de ce lipoïde phosphoré sur les précédents n'a rien qui doive nous surprendre si on songe que dans sa molécule entre une forte proportion de cérébrosides, corps qui ne fixent pas la toxine diphtérique.

Quant aux substances protéiques isolées par Grigaut suivant le procédé que nous avons exposé, elles se sont montrées incapables à fixer la toxine diphtérique. Ce résultat est d'autant plus intéressant que ces mêmes substances mises en présence de la toxine tétanique, comme nous le verrons plus loin, la fixent énergiquement et sont capables ensuite de tétaniser des souris.

Il est bien entendu que, d'une façon générale, ce phénomène de fixation se produisant *in vitro* sur des corps séparés chimiquement de la matière nerveuse, ne peut donner qu'une indication générale sur le rôle réel de ces substances dans l'organisme, là où leur activité peut se trouver considérablement accrue par suite des nombreuses combinaisons complexes qu'elles sont susceptibles de former entre elles.

II. *Phénomènes secondaires à l'adsorption de la toxine diphtérique par la substance nerveuse. Propriétés des complexes formés par le tissu nerveux ou ses constituants chimiques avec la toxine.*

A. *Pouvoir activant de la substance nerveuse et de ses lipoides phosphorés vis-à-vis de la toxine diphtérique.*

Les expériences précédentes démontrent que le cerveau et ses lipoides phosphorés rendus toxiques gardent les propriétés du poison diphtérique : le cerveau toxique est neutralisé *in vitro* par l'antitoxine, et injecté dans la cavité crânienne de cobayes immunisés par le sérum antidiphtérique, il les tue tout comme la toxine libre. Mais il y a plus, car avec Grigaut nous avons constaté que non seulement la toxine fixée n'a perdu aucune de ses propriétés biologiques, au contraire, le simple fait d'être combinée à la substance nerveuse semble lui avoir conféré une recrudescence de toxicité. Le cerveau et ses lipoides phosphorés possèdent, en effet, un pouvoir activant très net vis-à-vis de la toxine diphtérique.

1° *Ils raccourcissent la période d'incubation de l'intoxication diphtérique.*

Avec la toxine pure et malgré des doses considérables, on ne peut réduire cette période à moins de 10 heures (tableau IV); le cerveau ou les lipoides toxiques au contraire tuent le cobaye en 8 ou 36 heures après une incubation de 3 h. 1/2 à 6 heures.

TABLEAU IV

Survie des cobayes injectés avec de la toxine diphtérique pure par voie intra-cérébrale.

COBAYES	DOSE DE TOXINE PURE injectée par voie intra-cérébrale	PHÉNOMÈNES présentés par les cobayes
N° 1 (P. = 350)	0,2	Malade à la 12 ^e heure. Mort à la 48 ^e heure.
N° 2 (P. = 520)	0,15	Malade à la 15 ^e heure. Mort en 36 heures.
N° 3 (P. = 400)	0,5	Malade à la 10 ^e heure. Mort à la 12 ^e heure.

Malgré ces doses énormes de toxine diphtérique on voit que la période d'incubation minima obtenue correspond à 10 heures.

2° Ils raccourcissent la durée de la maladie.

Le phénomène se produit également en mélangeant les phosphatides et la toxine au moment même de l'injection. Les expériences du tableau V montrent que la lécithine toxique tue le cobaye plus vite que la toxine seule par voie intra-cérébrale et celles du tableau VI prouvent que l'addition de céphaline à la même toxine au moment même de l'injection active ses propriétés par voie sous-cutanée.

Des expériences poursuivies indépendamment des nôtres

TABLEAU V

*Activation de la toxine diphtérique par les lipoides phosphorés
(injection intra-cérébrale.)*

COBAYES	TOXINE DIPHTÉRIQUE diluée à moitié dans l'eau stérilisée à 7 p. 1000	DOSE DE LÉCITHINE ajoutée <i>in vitro</i> à la toxine avant l'injection	MORT des cobayes
N° 1	V gouttes	1/4 de millig.	24 heures
N° 2	V —	1/2 —	21 —
N° 3	V —	1 —	24 —
N° 4	V —	6 —	12 —
N° 5 (témoin)	V —	0 —	36 —

TABLEAU VI

*Activation de la toxine diphtérique par la céphaline
(injection sous-cutanée)*

Nous ne citerons qu'une expérience entre quelques autres dont elle est le type :

Cobaye 1 : Reçoit 0 cmc. 1 de toxine pure additionnée de 1/4 de millig. de céphaline. Mort en 24 heures. (Poids 420 gr.)

Cobaye 2 : Témoin, reçoit 0 cmc. 1 de toxine pure. Mort en 48 heures. (Poids 480 gr.)

par de Waele (1) confirment ces faits. Par addition de léci-
thine à la toxine diphtérique en injection sous-cutanée ou

(1) DE WAELE. Recherches sur l'anaphylaxie contre les toxines et sur le mode d'adsorption des toxines, *Zeits. für Immunität* : Bd III Heft 5, pp. 478-503, 1909 et *Ibid.* Du rôle des léci-
thines dans l'adsorption et l'action des alcaloïdes. Bd III, 1909, p. 503.

intra-cérébrale, cet auteur constate que l'incubation est raccourcie, la mort plus rapide. Pensant qu'il s'agissait d'un prolécithide qui, réuni à la lécithine, donnerait un toxolécithide analogue à ceux isolés par Morgenroth et Carpi dans le venin du scorpion et de l'abeille, de Waele a essayé, mais en vain, d'isoler cette combinaison de toxine diphtérique et de lécithine.

B. Pouvoir neutralisant de la substance nerveuse vis-à-vis de la toxine diphtérique.

Plusieurs expérimentateurs et nous-mêmes avons pu constater que, par suite de l'injection sous-cutanée d'une seule dose mortelle de toxine diphtérique mélangée à une grande quantité de matière cérébrale ou de lécithine (1 /4 de cerveau de cobaye par exemple), le cobaye inoculé survit.

S'agit-il d'une action neutralisante? Le phénomène serait tout à fait intéressant; une petite dose de cerveau activerait la toxine, une grosse dose la neutraliserait.

De Waele pense qu'il s'établit un coefficient de partage du poison entre la lécithine injectée et les lipoides tissulaires, au désavantage de ces derniers.

On peut supposer que la toxine, qui ne se libère qu'entièrement et d'une manière progressive de cette masse de lipoides, se trouve facilement détruite par l'organisme.

CONCLUSIONS

Il résulte de ces faits d'expérimentation physiologique et biochimique que le poison diphtérique se fixe énergiquement sur le cerveau et en particulier sur ses lipoides phosphorés et que ses propriétés toxiques s'en trouvent acti-

vées. Le cerveau est donc, dans ce cas, *adsorbant, fixateur et activant*.

ADSORPTION DE LA TOXINE TÉTANIQUE PAR LA SUBSTANCE NERVEUSE

I. *Etude du pouvoir fixateur.*

Contrairement au pouvoir neutralisant, le pouvoir fixateur du cerveau pour la tétanotoxine a été peu étudié. Seule, une expérience de Besredka (1) permit à cet auteur de distinguer le pouvoir fixateur du pouvoir protecteur.

Faisant macérer le cerveau avec la toxine tétanique, il constata que la substance nerveuse lavée était capable de donner le tétanos (cerveau toxique sursaturé) et que le pouvoir fixateur était plus grand que le pouvoir neutralisant. L'excès de toxine neutralisée et fixée a conservé encore ici les propriétés de la toxine tétanique pure et, tout comme celle-ci, elle peut être neutralisée par de l'antitoxine.

Nos expériences avec Grigaut (2) ont défini *quelles étaient les substances fixatrices de la toxine tétanique dans le tissu nerveux*.

Elles ont été faites suivant la technique que nous avons indiquée pour la toxine diphtérique, mais en pratiquant les inoculations à des souris par voie sous-cutanée. Les résultats obtenus montrent en premier lieu que le cerveau

(1) BESREDKA. De la fixation de la toxine tétanique par le cerveau. *Annales de l'Institut Pasteur*, 25 février 1905, pp. 138-147.

(2) LAROCHE et GRIGAUT. Rôle des protéines dans l'adsorption et la neutralisation de la toxine tétanique par la substance nerveuse. *Société de biologie*, 1911, p. 657.

desséché reste en partie fixateur malgré la destruction des substances protéiques.

Les lipoides phosphorés (lécithine), le protagon, les

TABLEAU VII

Pouvoir fixateur des constituants lipoides du cerveau vis-à-vis de la toxine tétanique. (Injections sous-cutanées à la souris.)

SUBSTANCE nerveuse ou extrait	TITRE de la solution de toxine tétanique	DOSES injectées après lavages	MOIS DE MAI									
			13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Cerveau des- séché	1/50	0,1	0	0	T	T	T	M				
Lécithiné ..	pure	0,1	0	0	0	0	T	T	T	T	T	0
	—	0,2	0	T	0	T	T	M				
	1/20	0,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	—	0,15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1/50	0,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	—	0,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Protagon ..	pure	0,1	0	0	0	0	0	0	0	T	M	
	—	0,2	0	0	0	0	0	0	0	M	(sans T)	
	1/20	0,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	—	0,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cérébrine...	pure	0,2	0	0	M	(avec T)						
	1/20	0,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1/20	0,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cholestérine	pure	0,1	0	0	0	0	T	T	T	T	M	
	—	0,2	0	0	0	0	T	T	M			

Les lettres T indiquent l'apparition des signes du tétanos ; les lettres M indiquent la mort de l'animal.

TABLEAU VIII

*Pouvoir fixateur de l'albumine du cerveau vis-à-vis de la toxine tétanique
(injections sous-cutanées à la souris.)*

TITRE de la solution de toxine tétanique	DOSE d'albumine toxique inoculée après lavage à la souris	MOIS DE MAI							
		13	14	15	16	17	18	19	20
pure	0,1	0	0	T	M				
—	0,2	0	0	T	T	M			
—	0,3	0	0	T	T	M			
1/20	0,1	0	0	T	M				
—	0,2	0	0	T	(Mort le même jour)				

TABLEAU IX

*Pouvoir fixateur de l'albumine du cerveau
vis-à-vis de la toxine tétanique (même technique).*

TITRE de la solution de toxine tétanique.		DOSE d'albumine toxique inoculée après lavages à la souris	MOIS DE MAI ET JUIN											
			31	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
pure	0,1	0	0	T	M									
1/10	0,1	0	0	0	0	T	T	T	M					
1/20	0,1	0	0	0	0	T	T	T	T	T	T	M		
1/50	0,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	T	T	T	M
—	0,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	M	(sans T)		

lipoides non phosphorés (cholestérine, cérébrine), sont actifs, mais ils le sont très peu, car, plongés dans une solu-

TABLEAU X

*Pouvoir fixateur de l'albumine du cerveau
vis-à-vis de la toxine tétanique (même technique).*

TITRE de la solution de toxine tétanique	DOSE d'albumine toxique inoculée après lavages à la souris.	MOIS DE JUILLET			
		11	12	13	14
1/10	0,1	0	T	M	
1/20	0,1	0	T	T	M
1/20	0,1	0	T	T	M

TABLEAU XI

*Pouvoir fixateur de l'albumine du cerveau
vis-à-vis de la toxine tétanique (même technique).*

TITRE de la solution de toxine tétanique (1)	DOSE d'albumine toxique inoculée après lavage à la souris.	MOIS DE JUIN							
		14	15	16	17	18	19	20	21
1/10	0,1	0	0	T	T	M			
1/20	0,1	0	0	0	0	T	T	T	0
1/50	0,1	négatif							
1/100	0,1	—							

(1) Cette solution de toxine était vieille et âgée de 5 mois.

tion de toxine au 1/20 puis lavés, ils ne tuent plus la souris. (Tableau VII.)

Par contre l'albumine du cerveau préparée comme il a été dit plus haut nous a toujours donné des résultats positifs, même avec la toxine diluée au 1/50^e. Elle jouit donc d'un pouvoir fixateur intense vis-à-vis de la toxine tétanique et cette constatation s'oppose au pouvoir fixateur nul vis-à-vis de la même albumine de la toxine diphtérique. (Tableaux VIII, IX, X, XI.)

En résumé, nous pouvons conclure que parmi les constituants chimiques du cerveau, ce sont en partie les lipoides, mais surtout l'albumine qui fixent la toxine tétanique.

II. *Phénomènes secondaires à l'adsorption de la toxine tétanique par la substance nerveuse.*

Propriétés des complexes formés par le tissu nerveux ou ses constituants chimiques avec la toxine.

Tous les expérimentateurs, après Wassermann et Takaki, ont pu reproduire facilement le phénomène de neutralisation de la toxine tétanique par la substance nerveuse.

Le problème est plus délicat lorsque l'on cherche à réaliser ce phénomène avec différents corps extraits du cerveau. Sans vouloir revenir sur cette question, il ressort des recherches multiples faites à cet égard que le protagon et le cérébron seuls ont pu être isolés chimiquement avec conservation de leurs propriétés antitoxiques.

Dans nos recherches, nous avons constaté, comme Marie et Tiffeneau, que le protagon jouit de propriétés anti-

toxiques très faibles si on les compare aux propriétés antitoxiques de la substance nerveuse totale. Il nous a fallu 10 centigrammes de protagon pour neutraliser cinq doses mortelles pour la souris de toxine tétanique.

TABLEAU XII

*Pouvoir neutralisant du protagon et de l'albumine du cerveau
vis-à-vis de la toxine tétanique.*

SUBSTANCE étudiée	DOSE de la substance ajoutée à la toxine tétanique avant l'injection	DOSES de toxine tétanique	RÉSULTATS NOTÉS chez les souris inoculées
Protagon	10 cgr.	1 dose	Pas de tétanos.
—	10 cgr.	5 —	Pas de tétanos.
—	10 cgr.	10 —	Tétanos le 3 ^e jour. Mort le 5 ^e .
Albumine	5 cgr.	1 dose	Pas de tétanos.
—	5 cgr.	5 —	Pas de tétanos.
—	5 cgr.	10 —	Tétanos le 3 ^e jour. Mort le 4 ^e .
—	5 cgr.	20 —	Tétanos le 2 ^e jour. Mort le 3 ^e .
Témoins	0	1 dose	Tétanos le 3 ^e jour. Mort le 10 ^e .

Cette toxine tétanique était active pour la souris à la dose de 0,005 (une dose mortelle).

Nous avons obtenu, en outre, des effets antitoxiques très nets avec les matières albuminoïdes isolées, par Grigaut, comme il a été mentionné plus haut et 0 gr. 05 de ces substances ont pu neutraliser cinq doses mortelles d'une toxine tétanique active à 0,005 pour la souris (tableau XII). Ce pouvoir neutralisant, quoique faible, est déjà un pro-

grès sur les résultats absolument négatifs fournis par l'albumine du cerveau desséché ou modifié de toute autre manière. Il permet de présumer l'action considérable que cette substance doit avoir *in vivo* là où elle possède la plénitude de ses moyens d'action, grâce à la complète intégrité de ses propriétés physico-chimiques, jointe à la promiscuité de ses congénères nerveux qui, en s'unissant à elle, peuvent multiplier ses effets.

CONCLUSION

Il résulte de ces faits d'expérimentation physiologique et biochimique que le cerveau fixe énergiquement la toxine tétanique, grâce surtout à ses substances protéiques et que ces mêmes substances se montrent en même temps neutralisantes. Elles sont donc, à son égard, *adsorbantes, fixatrices et neutralisantes*.

CHAPITRE IV

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR L'ADSORPTION DES TOXINES DIPHTÉRIQUE ET TÉTANIQUE PAR LA SUBSTANCE NERVEUSE.

PARALLÈLE ENTRE LES DEUX TOXINES

Ces faits dans leur ensemble éclairent la physiologie pathologique des deux toxi-infections diphtérique et tétanique. Ils montrent les caractères qui les rapprochent et les éloignent, et ces différences trouvent leurs raisons dans des combinaisons avec des substances différentes du tissu nerveux.

La clinique a montré que toutes deux sont des maladies caractérisées par une infection restant toujours pour les uns, presque toujours pour les autres, localisée au point d'inoculation. Les bacilles y sécrètent des toxines qui, par la voie des nerfs, remontent jusqu'aux centres nerveux.

Nos faits cliniques et expérimentaux ont prouvé que ces toxines peuvent se retrouver fixées sur les cellules nerveuses au niveau de centres qui correspondent au siège des

phénomènes cliniques, mais ici s'arrêtent les points communs.

Cliniquement on sait combien le tableau est différent : la toxine diphtérique, se combinant avec la substance nerveuse, détermine des paralysies ; la toxine tétanique produira le plus souvent des contractures.

L'expérimentation, enfin, nous apprend que la toxine tétanique est fixée et neutralisée, et que la toxine diphtérique est fixée et activée par le tissu nerveux. Il existe donc un contraste clinique et biochimique très net entre les deux intoxications. Peut-on éclairer ces faits, d'apparence si opposés ?

Des recherches précédentes il résulte que les deux toxines adsorbées par le tissu nerveux contractent avec lui une combinaison complexe, qui jouit d'une stabilité très marquée.

Ce complexe résiste aux lavages énergiques et répétés et, pour le dissocier, il faut avoir recours à des moyens plus efficaces. C'est en détruisant l'élément nerveux qui lui sert de support que l'on met la toxine en liberté et c'est en se fondant sur l'affinité considérable que possèdent les toxines pour les antitoxines correspondantes, que l'on pourra libérer la substance nerveuse de cette combinaison et la rendre susceptible de fixer de nouvelles quantités de toxine.

Les expériences précédentes montrent, en outre, que la toxine diphtérique est fixée et activée par les éléments lipoides phosphorés du tissu nerveux et que la toxine tétanique est fixée et en partie neutralisée par les substances protéiques.

Ces faits ne sont d'ailleurs pas isolés et nous verrons qu'ils se relient à toute une série d'observations faites sur d'autres poisons et toxines.

Il y a donc opposition très nette entre les deux toxines.

Peut-on supposer que la toxine létanique est convulsivante parce qu'elle s'attaque aux éléments albuminoïdes de la cellule nerveuse, et que la toxine diphtérique est paralysante parce qu'elle se fixe sur les phosphatides cellulaires? Il est actuellement encore impossible de répondre à cette question, et là encore des expériences et des recherches nouvelles sont nécessaires pour compléter ces faits.

TUBERCULOSE DES CENTRES NERVEUX

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION

La bacillose de Koch est une toxi-infection générale ; les bacilles se généralisent par la voie sanguine, mais sauf dans quelques formes aiguës (dites bacillémies, typhobacillose, granulie), ils restent peu dans la circulation, ils se fixent dans les tissus et chacune de leurs localisations devient un foyer producteur d'endotoxines et d'exotoxines.

La clinique de tout temps a montré la fréquence des accidents nerveux au cours de la tuberculose, non seulement dans ses localisations grossières sur le névraxe, mais encore dans toutes ses formes.

Dans les lésions du système nerveux, le polymorphisme clinique est très grand. Dans les méningites, on sait combien peuvent être diverses les formes cliniques : convulsives,

délirantes, paralytiques, céphalalgiques, aphasiques, etc. (Chantemesse) (1), et à l'autopsie Landouzy a montré, dans sa thèse (2), qu'un certain nombre de ces formes pouvaient être expliquées par la localisation des exsudats méningés ; mais il faut admettre, en dehors de cette irritation mécanique, le rôle toxinique des toxines tuberculeuses produites dans ces foyers. Dans les tubercules de l'encéphale, les symptômes paraissent relever surtout d'une cause irritative parce que l'évolution en est lente et le foyer d'ordinaire enkysté.

A ces formes anatomiques anciennes, de nombreuses recherches ont ajouté les bacillo-tuberculoses non folliculaires, si riches, elles aussi, en manifestations cliniques. On a noté toute une série d'encéphalites : l'encéphalite bacillaire non folliculaire aiguë hémorragique, où prédominent la congestion et l'infiltration sanguine du tissu cérébral (Bombici (3), Raymond et Cestan (4), Alquier et Baudouin (5) ; l'encéphalite bacillaire non folliculaire aiguë dégénérative et nécrosante comme dans un cas de Gougerot (6), l'encéphalite bacillaire non folliculaire

(1) CHANTEMESSE. Etude sur la méningite tuberculeuse de l'adulte. Les formes anormales en particulier. *Thèse de Paris*, 1884.

(2) LANDOUZY. Contribution à l'étude des convulsions et paralysies liées aux méningites encéphaliques fronto-pariétales. Baillière, 1876, 248 p.

(3) BOMBICI. Cité par GOUGEROT dans l'*Encéphale*, n° 3, 1909, art. sur l'encéphalite aiguë bacillaire non folliculaire.

(4) RAYMOND et CESTAN. L'encéphalite aiguë hémorragique. *Gazette des Hôpitaux*, 1904, n° 84, pp. 829-834.

(5) ALQUIER et BAUDOUIN. Méningo-encéphalite subaiguë chez un tuberculeux. *Archives de Médecine expérimentale*, 1907, p. 18.

(6) GOUGEROT. *Encéphale*, 1909, *loc. cit.*

subaiguë hyperplastique de Hayem, les méningo-encéphalites bacillaires non folliculaires chroniques dégénératives et scléreuses individualisées par Klippel (1), par Anglade (2) et Bour (3). En un mot, le bacille de Koch semble pouvoir créer la plupart des lésions connues de l'encéphale et de la moelle ; « depuis les formes suraiguës jusqu'aux subaiguës et chroniques, depuis les formes mortelles jusqu'aux formes curables de Jean Lépine (4), tous les degrés depuis l'encéphalite débutante jusqu'à l'encéphalite intense avec hémorragie et ramollissement, toutes les combinaisons entre les diverses réactions histologiques... »

Dans les tuberculoses viscérales graves sans lésions apparentes des centres nerveux, Bernheim et Laignel-Lavastine décrivent des délires aigus analogues aux délires des infections aiguës.

Dans la tuberculose viscérale à son début, on connaît assez, sans que nous y insistions, les états de psychasténie, de neurasthénie, de mélancolie, les asthénies vaso-motrices symptomatiques du début de la tuberculose, et si bien décrites par le professeur Landouzy dans ses leçons.

La clinique montre donc que les poisons du bacille de Koch ont une affinité élective pour l'encéphale.

A la moelle les mêmes faits peuvent être observés. On

(1) KLIPPEL. Paralyisie progressive d'origine tuberculeuse. 3^e Congrès des Médecins aliénistes et neurol. de France et des pays de langue française. Bruxelles, 1903. *P. G. Tuber. Rev. neurol*, 1905, p. 377.

(2) ANGLADE. Les cérébro-scléroses d'origine tuberculeuse, *Congrès international de la Tuberculose*, Paris, octobre 1905. I, p. 486.

(3) BOUR. Paralyisie générale et Tuberculose. *Thèse, Paris*, 1903.

(4) JEAN LÉPINE. Etudes sur l'encéphalite subaiguë curable des tuberculeux. *Revue de Médecine*, 1908, p. 820.

commence à reconnaître le polymorphisme des paraplégies tuberculeuses pottiques. Autrefois, on admettait surtout que les lésions médullaires dans le mal de Pott étaient dues à des troubles mécaniques (compression par les vertèbres subluxées, par les abcès froids), plus souvent par des foyers de pachyméningites, avec troubles vasculaires et œdème de la moelle ; et cette notion persiste jusque dans le travail de Schmaus (kompressionmyélitis). Avec Gougerot, on peut admettre qu'un certain nombre de ces troubles nerveux sont dus à l'action locale de toxines solubles secrétées par le foyer toxique extra-médullaire et diffusant jusqu'à la moelle à travers la duremère et les méninges non envahies.

Les paralysies non pottiques sont beaucoup plus discutées ; on compte encore les cas démontrés bactériologiquement et parmi ceux-ci l'observation de Dana et Hunt (1) est une des plus typiques.

Tous ces faits permettaient de soulever l'hypothèse de l'action des toxines tuberculeuses sur l'encéphale et la moelle. En clinique humaine et en expérimentation, on était frappé par la brusquerie et la rapidité des accidents contrastant avec le peu d'intensité des lésions du tissu nerveux décelables histologiquement, et la rareté des bacilles dans le cerveau et la moelle. Ces faits restaient obscurs et très discutés, et, pour expliquer cette brusquerie, certains pensaient à une intoxication des centres nerveux par la tuberculine (Landouzy). Les recherches expérimentales démontraient en effet la nocivité de ce produit en injection intra-

(1) DANA et HUNT. *Medical News*, 1904 T. I, p.p 673-676. Tuberculosis of the spinal cord. with reports of cases of tuberculous myélitis and of tuberculous pachyméningitis.

cérébrale chez l'animal sain ou tuberculeux alors qu'il était pour ainsi dire inoffensif chez l'animal sain en injection sous-cutanée.

Dans des expériences parallèles, Lingelsheim (1), Borrel (2), Louis Martin et Vaudremet (3), Sicard (4), Péron (5), Armand Delille (6), constatèrent la gravité des injections intra-cérébrales de bacilles tuberculeux ou de tuberculine : alors que 1 gramme de tuberculine sous la peau peut ne pas déterminer la mort de l'animal, il suffit de 3 à 4 milligrammes en injection intra-cérébrale pour le tuer rapidement.

On pouvait se demander si cette insensibilité du cobaye sain à l'injection sous-cutanée de tuberculine n'était pas due à des transformations secondaires du poison injecté, et résorbé par l'organisme, avant qu'il ne parvienne au cerveau en quantité suffisante pour déterminer la mort ; en réalité, il n'en est rien et nous avons pu constater à plusieurs

(1) LINGELSHEIM. *Deut. Med. Woch.*, 1898, n° 34.

(2) BORREL. Action de la tuberculine et de certains poisons bactériens sur le cobaye sain ou tuberculeux par inoculation sous-cutanée ou intra-cérébrale. *Société de Biologie*, 7 avril 1900, p. 359.

(3) LOUIS MARTIN. Méningite tuberculeuse expérimentale. *Société de Biologie*, 5 mars 1898, p. 273. et LOUIS MARTIN et VAUDREMER. Etudes sur la pathogénie de la méningite tuberculeuse. *Société de Biologie*, 19 novembre 1898, p. 1067.

(4) SICARD. Essais d'injections microbiennes toxiques et thérapeutiques par voie céphalo-rachidienne. *Société de Biologie*, 30 avril 1898, p. 472. Inoculation sous-arachnoïdienne chez le chien, voie crânienne, voie rachidienne. *Société de Biologie*, 1898, p. 998. Tuberculose et pneumococ. sous-arachnoïdienne expérimentale. *Ibid.* p. 999.

(5) PÉRON. Recherches sur la tuberculose des méninges. *Archives générales de Médecine*, 1898, pp. 412 et 567.

(6) ARMAND DELILLE. *Thèse, Paris*, 1903.

reprises que des injections *intra-carotidiennes* à des cobayes de doses de tuberculine atteignant jusqu'à 20 et 25 milligrammes étaient parfaitement supportées ; il y a donc là un fait très spécial : cette insensibilité des cellules nerveuses à la tuberculine qui leur parvient par voie vasculaire s'oppose à leur extrême sensibilité vis-à-vis du même poison injecté par voie intra-cérébrale dans l'intimité du tissu nerveux.

Le cobaye tuberculeux est, au contraire, fort sensible aux injections sous-cutanées de tuberculine. Ils réagissent d'ailleurs encore plus vivement que les cobayes sains à l'injection intra-cérébrale de tuberculine, et Borrel (1), a montré, en 1900, que le cobaye tuberculeux se sensibilise à tel point qu'il suffit au 12^e jour de 1 /10^e de milligramme pour le tuer par voie intra-cérébrale, et plus tard de 1 /50, 1 /100 et même 1 /1000 de milligramme au 40^e jour.

C'est en se basant sur ces expériences et sur l'action si rapide de la toxine diffusible du bacille de Koch sur le système nerveux central que les auteurs expliquaient à juste titre les accidents graves observés dans la tuberculose des centres nerveux et en particulier ceux qui se produisent si brusquement au cours de la méningite tuberculeuse. Mais la démonstration de la fixation des poisons tuberculeux était à faire.

Jusqu'à Gougerot et Troisier, aucun fait clinique ne l'appuyait et, jusqu'à nous, aucune expérience n'en précisait le mécanisme. En constatant le bacille dans la moelle

(1) BORREL. Action de la tuberculine et de certains poisons bactériens sur le cobaye sain ou tuberculeux par inoculation sous-cutanée ou intra-cérébrale. *Société de biologie*, 7 avril 1900, p. 359.

par inoculation au cobaye dans un cas de paralysie de Landry, Gougerot et Troisier donnaient la preuve *in vivo* de la fixation et de l'accumulation des toxines. Nous-même, avec M. Guillaïn (1), dans des expériences parallèles *in vitro*, nous apportons la démonstration de la fixation des toxines tuberculeuses sur le tissu nerveux.

Ces expériences ont montré :

1^o Que les poisons tuberculeux se fixent sur le système nerveux ; cette fixation a été prouvée dans une première série d'expériences pour la tuberculine de Koch et dans une deuxième série pour les poisons insolubles adhérents du bacille de Koch, débarrassé par lavages de sa toxine soluble.

2^o Que cette fixation était due, pour la plus grande part, à des substances lipoides.

3^o Que cette fixation s'accompagnait d'une activation de la toxine et que le mélange cerveau plus tuberculine était plus toxique que la tuberculine pure.

Toutes les recherches faites *in vivo* et *in vitro* ont donné des résultats concordants.

(1) GUILLAIN et LAROCHE. Fixation de la tuberculine par la substance nerveuse. *Société de Biologie*, 5 février 1910, p. 209.

CHAPITRE II

OBSERVATION CLINIQUE

(Démonstration de la fixation des toxines tuberculeuses in vivo.

Observation de Gougerot et Troisier (1)

Le tableau clinique fut celui d'une paralysie ascendante qui s'est terminée par la mort au bout de deux mois. Agée de 26 ans, Mlle G. entra le 10 mai 1908 dans le service du professeur Chauffard, parce qu'elle éprouvait une grande difficulté à marcher. Au commencement d'avril 1908, en pleine santé et sans avoir eu d'angine, elle éprouva des fourmillements et des élancements douloureux dans les mollets, bientôt elle ressentit de la douleur et de la paralysie dans les membres inférieurs, avec troubles sphinctériens ; les membres supérieurs se prirent ensuite ; enfin survint une paralysie récurrentielle droite avec voie bitonale, de la tachycardie à 120 et 140 sans troubles de la déglutition. Les

(1) Contribution à l'étude de la fixation des toxines tuberculeuses sur le tissu nerveux à propos d'un cas de paralysie de Landry de nature bacillaire. *Société médicale des Hôpitaux*, 18 mars 1910, pp. 289-301.

troubles de la sensibilité étaient marqués aux membres inférieurs ; il y avait anesthésie presque complète sans douleurs vives à la pression des masses musculaires, et les réflexes tendineux et cutanés étaient abolis aux membres supérieurs et inférieurs. Nulle part on n'observa d'atrophie musculaire marquée. Le liquide céphalo-rachidien était normal. L'examen des poumons décelait une submatité des deux sommets avec diminution de la respiration et quelques râles sous-érépitants fins. Il n'y avait ni toux ni expectoration. L'oculo-réaction de Calmette fut franchement positive ; les urines ne contenaient ni albumine ni sucre.

L'évolution de la maladie fut progressive ; la paraplégie était absolue, la tête devint ballante, la voix s'éteignit complètement et la déglutition devint difficile. Du 31 mai au 2 juin, la température atteint 38°5 ; le 3 juin elle est à 39°, le 4 juin à 40°6 ; la malade mourut dans la nuit un peu moins de deux mois après le début de la maladie.

A l'autopsie, on ne découvre dans les viscères que des lésions tuberculeuses discrètes, quelques granulations aux sommets des poumons, une cirrhose subaiguë du foie et un foyer limité de néphrite aiguë. Le système nerveux parut intact à l'examen macroscopique, mais l'examen histologique révéla de très légères lésions des cellules nerveuses et des cordons latéraux de la moelle. Il n'y avait pas de mal de Pott vertébral. Les méninges étaient indemnes.

Par la méthode de Nissl, ils ne purent constater dans la substance du bulbe et de la moelle que des lésions cellulaires banales : chromatolyse totale ou presque totale, disparition du noyau et infiltration pigmentaire ; les vaisseaux et capillaires paraissaient dilatés et plus nombreux qu'à l'état normal ; les nerfs ne présentaient que des altérations extrêmement légères, avec cylindraxes intacts et sans dégénération wallérienne.

Toutes ces lésions n'avaient en somme rien de caractéristique ; le contraste était donc frappant entre les lésions qui paraissaient si minimes et l'intensité des troubles nerveux qui entraînèrent

la mort. L'étiologie tuberculeuse de cette paralysie n'a été affirmée que par l'inoculation positive de la moelle au cobaye. Jean Troisier, dans le laboratoire de M. Chauffard, inocula la moelle épinière (moelle cervicale et moelle lombaire) préalablement débarrassée de ses méninges au cobaye. L'animal ne présenta aucune suppuration au point d'inoculation ; sacrifié deux mois après, on put constater des lésions typiques de tuberculose expérimentale généralisée. L'examen bactériologique permit de déceler dans le caseum d'un ganglion plusieurs bacilles de Koch.

Cette observation a suscité des discussions à la Société médicale des Hôpitaux (1) et à son propos, M. Mosny cita un cas personnel de maladie de Landry chez une femme atteinte, elle aussi, de lésions tuberculeuses des poumons, où l'inoculation de la moelle au singe avait été négative. Comme M. Mosny l'a rappelé, il peut fort bien exister chez les tuberculeux des paralysies d'origine non tuberculeuse ; mais de la rareté des cas à étiologie bacillaire, on ne peut conclure à leur inexistence : et même dans une paralysie vraiment tuberculeuse de la moelle, on peut ne pas trouver de bacilles si ceux-ci ont été détruits par l'action bactériolytique du tissu nerveux. Une autre objection fut faite : c'était que des moelles de tuberculeux non paraplégiques pouvaient contenir des bacilles de Koch : ce fait ne paraît guère fréquent, car nous avons inoculé depuis lors, à trois reprises, des moelles de tuberculeux cavitaires à des cobayes sans provoquer chez eux une tuberculose expérimentale.

En faveur de l'étiologie tuberculeuse de certaines para-

(1) A. PONCET. A propos de la paralysie de Landry d'origine tuberculeuse. MOSNY. A propos d'un cas de paralysie de Landry, de nature bacillaire. *Société médicale des Hôpitaux*, 8 avril 1910, pp. 335 et 339.

lysies, on peut encore invoquer les cas expérimentaux de différents auteurs, et en particulier celui si curieux de Delamare. Enfin toutes nos expériences *in vivo* et *in vitro* confirment la possibilité d'une telle pathogénie.

CHAPITRE III

TUBERCULOSE DES ANIMAUX AVEC TROUBLES PARALYTIQUES

L'expérimentation avait en effet permis d'observer des troubles analogues, mais ces faits étaient rares et inexpliqués. On s'étonnait de ne trouver à l'autopsie des animaux morts avec paralysie, ni lésions macroscopiques, ni même des lésions histologiques assez prononcées pour expliquer le tableau clinique observé pendant la vie, et devant ces faits négatifs, déjà, en 1901, M. Delamare (1) à propos d'une paralysie ascendante aiguë chez un lapin tuberculeux, émettait l'hypothèse que cette paralysie pouvait être d'origine toxique et produite par les poisons élaborés par les bacilles de Koch. Ce fait qu'il apportait n'était pas isolé en matière d'expérimentation tuberculeuse.

Sans parler de Silvio Dessi qui avait obtenu des myélites par infection mixte strepto-tuberculeuse, on relève dans

(1) GABRIEL DELAMARE. Paralysie ascendante aiguë probablement toxi-tuberculeuse. *Société de Biologie*, 30 novembre 1901, p. 1027.

le mémoire de Grancher et Ledoux-Lebard (1) sur la tuberculose expérimentale du lapin, plusieurs cas de paralysie par inoculation intra-veineuse de bacilles de Koch atténués par la chaleur, la dessiccation ou la lumière. « Les lapins paraplégiques continuent à manger, si l'on place leur mangeoire au niveau de la litière, en sorte qu'ils arrivent à l'atteindre grâce à de simples mouvements du cou. Néanmoins, l'amai-grissement est rapide, le train postérieur devient véritablement squelettique. La mort survient plus tôt ou plus tard, au bout de quelques semaines dans les cas où nous avons noté le début de la paraplégie. Dans un cas, l'examen microscopique n'a révélé aucune altération de la moelle ».

Grancher et Martin (2), en essayant de vacciner des animaux avec des doses de virus tuberculeux de plus en plus fortes, ont noté aussi des paraplégies. Ils penchent plutôt vers l'origine toxique que vers l'étiologie bacillaire, parce qu'ils ne constatent pas de lésion à l'examen du système nerveux.

Gilbert et Lion (3), dans un cas très intéressant, ont fait une constatation analogue chez un cobaye inoculé avec du tubercule humain.

(1) GRANCHER et LEDOUX-LEBARD. Etudes sur la tuberculose expérimentale du lapin. *Archives de Médecine expérimentale*. T. III, 1891, pp. 145-158 et GRANCHER-MARTIN et LEDOUX-LEBARD. *Société de Biologie*. Recherches sur la Tuberculose expérimentale, 14 février 1911, p. 111.

(2) GRANCHER et MARTIN. Etude sur la vaccination tuberculeuse. *Revue de la Tuberculose*. T. I, 1893, p. 238.

(3) GILBERT et LION. Des paralysies infectieuses expérimentales. *Gazette hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie*, n° 23, 6 juin 1891, p. 271.

Auclair (1), au cours de ses expériences sérothérapiques expérimentales anti-tuberculeuses, a observé une poule qui fut atteinte de paralysie des deux pattes et qui succomba deux jours après le début de cette paraplégie. « Cette poule avait reçu, dans l'espace de 3 mois — exactement du 7 novembre 1894 au 5 février 1895 — 46 centimètres cubes de bouillon tuberculeux en 10 injections successives. Le 6 février, elle fut prise de faiblesse des deux pattes avec prédominance d'un côté. Le lendemain, la paralysie était complète des deux côtés ; elle succomba le 8 février et son autopsie ne révéla rien d'anormal, ni du côté de la colonne vertébrale ou des méninges, ni du côté des organes internes. La moelle, enlevée avec soin, fut mise à durcir dans le liquide de Muller. Un grand nombre de coupes furent faites dans toute son étendue, mais surtout dans la région lombaire, et traitées par la méthode de Gerlach. Aucune d'elles ne présentait de lésion ».

Carrière (2) avec la tuberculine, a pu paralyser des cobayes ; il rapporte les faits à une névrite car il a constaté chez eux des lésions histologiques des nerfs périphériques.

Lecas de G. Delamare (3) est d'autant plus intéressant qu'il est la reproduction expérimentale typique du cas clinique de Gougerot et Troisier ; en voici la relation résumée :

Un lapin de 2060 grammes est inoculé le 20 avril 1901

(1) AUCLAIR. Essais de sérothérapie expérimentale antituberculeuse. *Archives de Médecine expérimentale*, 1^{re} série, t. VIII, 1896, pp. 445-458.

(2) CARRIÈRE. Les troubles nerveux périphériques de la tuberculose pulmonaire. *Gazette des Hôpitaux*, 1901, 29 septembre, n° 109, pp. 1041-1048.

(3) G. DELAMARE. *Loc. cit.*

dans la veine marginale avec une culture de bacilles tuberculeux humains virulents (1 fragment de la pellicule, délayé dans 1/2 centimètre cube de bouillon stérile), le 3 mai, il pèse 2.080 grammes ; à partir du 7 mai, l'animal maigrit, perd ses poils et a de la diarrhée. Le 9 mai, il a une paraplégie des membres postérieurs ; le 11 survient une ulcération sur la patte postérieure droite et une paralysie du membre antérieur gauche ; le 15, la patte antérieure droite est prise. Rétention d'urine. Etat squelettique. Mort le 17 mai.

C'est donc le tableau d'une véritable maladie de Landry expérimentale.

L'autopsie faite immédiatement montre des tubercules dans les poumons et dans le foie ; le cerveau et la moelle sont congestionnés, ils ne présentent pas d'altérations macroscopiques. « Histologiquement, le cerveau, la protubérance et le bulbe sont normaux (Nissl, Azoulay, Pal). La moelle a été fixée partie dans l'alcool à 96°, partie dans le formol à 10 p. 100. Les méthodes de Van Gieson, d'Azoulay et de Marchi s'accordent à démontrer l'intégrité de la substance blanche. Il n'en est pas de même de la substance grise. On note quelques hémorragies à la base de la corne antérieure, et dans la corne postérieure gauche de la moelle gauche, de la moelle dorsale. Certaines cellules des cornes présentent une chromolyse très nette ; il en est même qui sont gonflées, ovoïdes, sans prolongement, et dont le noyau a complètement disparu, remplacé par une masse homogène, uniformément colorée. Les nerfs périphériques sont lésés aussi (atrophie des fibres, dégénérescence cireuse, prolifération des noyaux des gaines). « Nulle part, ni dans les muscles, ni dans les nerfs, ni dans les centres cérébro-

médullaires, il n'a été trouvé de bacilles de Koch ou de cellules géantes. On ne voyait du reste aucun microbe. »

De tous ces faits expérimentaux, il ressort que l'on peut observer chez des animaux tuberculeux, des paralysies à type de paraplégie, ou de paralysie ascendante aiguë, sans que ni l'autopsie ni l'examen histologique puissent éclairer le mécanisme de ces paralysies, puisque les lésions des centres nerveux restent des plus minimales. Il y a donc un véritable contraste entre la gravité de la paralysie et la faible intensité des lésions histologiques ; aussi les auteurs admirent plutôt *a priori* leur origine toxique, car ils ne purent déceler sur les coupes des bacilles de Koch, et il ne semble pas qu'il ait été fait d'inoculation ; l'interprétation pathogénique de ces faits restait donc hypothétique et n'a reçu confirmation que de l'observation de Gougerot et Troisier et de nos expériences faites avec M. Guillaïn.

CHAPITRE IV

ETUDE BIOLOGIQUE ET CHIMIQUE DE L'ADSORPTION DES TOXINES TUBERCULEUSES PAR LA SUBSTANCE NERVEUSE ET SES CONSTITUANTS CHIMIQUES.

Phénomènes secondaires à l'adsorption des toxines tuberculeuses par le tissu nerveux

PREMIÈRE PARTIE

Démonstration in vitro de la fixation des poisons tuberculeux solubles sur le tissu nerveux et de leur activation.

A. — *Fixation des poisons solubles du bacille de Koch (Tuberculine) sur le tissu nerveux.*

Nos expériences ont donné la preuve directe de la fixation des poisons tuberculeux diffusibles (du type tuberculine) sur le névraxe. Elles ont montré, en outre, l'activation de ces toxines à la suite de leur fixation sur le tissu nerveux ; elles ont enfin élucidé le mécanisme de cette action fixatrice et activante en montrant qu'elles se com-

binaient surtout avec les substances lipoïdes du tissu nerveux.

Trois variétés de tuberculine ont été employées pour ces expériences ; elles nous ont été très obligeamment fournies par M. Borrel ; ce sont :

1^o Une solution de tuberculine brute concentrée (contenant environ 60 milligrammes de tuberculine par centimètre cube).

2^o Une tuberculine peu active et qui représente le liquide du bouillon de culture, débarrassé des corps bacillaires par simple filtration (et qui contient environ 6 milligrammes de tuberculine par centimètre cube).

3^o Une tuberculine obtenue par précipitations par l'alcool, que l'on dissout dans l'eau salée à 7 p. 1000, stérilisée au moment de s'en servir.

Ces expériences ont permis de constater que le tissu nerveux de l'homme ou du cobaye broyé, puis mis en contact avec la tuberculine durant 12 à 24 heures, à la glacière, fixait énergiquement la tuberculine et la retenait malgré des lavages et centrifugations répétés, dans du sérum artificiel stérilisé à 7 p. 1000. En effet, inoculée au cobaye, cette substance nerveuse ainsi tuberculinisée, puis lavée, tuait l'animal par injection intracrânienne à la dose de 0 cmc. 2, comme si on lui avait injecté de la tuberculine pure.

Action de la substance nerveuse tuberculinisée sur les cobayes sains en injection intra-crânienne. — En 3 à 12 heures après l'injection de cette substance nerveuse toxique, le poil du cobaye se hérisse ; de la dyspnée, parfois des convulsions et du hoquet apparaissent et l'animal meurt rapide-

TABLEAU XIII

Action de la substance nerveuse tuberculinisée sur des cobayes sains en injection intra-crânienne. (Injection de substance nerveuse de cobaye ayant séjourné 16 heures dans la solution de tuberculine concentrée, puis lavée pendant 12 heures avec 6 centrifugations successives).

TITRE de la dilution de tuberculine concentrée dans laquelle a macéré la substance nerveuse.	N° des cobayes inoculés.	DOSE de substance nerveuse inoculée.	RÉSULTATS
1/20 —	1 2	0,2 cmc. —	Mort en 5 heures. Mort en 5 heures.
1/20 —	3 4	0,2 cmc. —	Mort en 6 heures. Mort en 6 heures.
1/50 —	6 7	0,2 cmc. —	Mort en 6 heures. Malade, pendant 48 heures sur le flanc, puis guérit.
1/100 — —	8 9 10	0,2 cmc. — —	Reste intact. Reste intact. Mort. Résultat à réserver (hé- morrhagie méningée).
1/500	11	0,2 cmc.	Reste intact.

ment ; exceptionnellement l'évolution est plus lente et dure 24 à 48 heures (tableaux XIII et XIV). A l'autopsie, on constate au-dessous de la dure-mère le reste de la substance nerveuse qui a été injectée, étalée et formant une petite

TABLEAU XIV

Action de la substance nerveuse tuberculinisée sur les cobayes sains, en injection intra-crânienne. (Injection de substance nerveuse de cobaye ayant séjourné 12 heures dans la tuberculine non concentrée, puis lavée pendant 12 heures avec 5 centrifugations successives).

TITRE de la dilution de tuberculine dans laquelle a macéré la substance nerveuse.	N° des cobayes inocu- lés.	DOSE de substance nerveuse inoculée.	RÉSULTATS
pure	1	0,15 cmc.	Mort en 6 heures.
—	2	0,2 cmc.	Reste malade 48 heures (paralysé, dyspnéique avec hoquet, mort le 3 ^e jour).
—	3	—	Mort dans la nuit (environ 8 h.)
—	4	—	Reste intact.
—	5	—	Mort dans la nuit (environ 8 h.)
—	6	—	Mort dans la nuit (environ 8 h.)
1/10	7	0,15 cmc.	Mort en 8 heures.
1/20	8	0,2 cmc.	Ces 3 cobayes sont morts dans la nuit qui a suivi les inoculations faites à 6 heures du soir.
—	9	—	
—	10	—	

nappe diffuante ; le cerveau sous-jacent est absolument intact, mais très congestionné. La culture locale de la substance nerveuse et l'hémoculture plusieurs fois répétées ont été négatives ; d'ailleurs, la rapidité des accidents semble exclure toute idée d'infection.

Les tableaux XIII et XIV montrent que du cerveau du cobaye ayant séjourné dans des solutions de tuberculine brute ou concentrée devient, même après lavages multiples, toxique pour le cobaye en injection intra-crânienne. Dans le tableau XIII les résultats négatifs obtenus avec le cerveau de cobaye ayant macéré dans les solutions très étendues de tuberculine à 1/100 et 1/500 sont bien la preuve de la valeur des résultats positifs obtenus avec les solutions plus concentrées à 1/20 et 1/50 dans les mêmes conditions. Dans le tableau XIV les résultats sont les mêmes et l'exception notée (cobaye 4) doit s'expliquer par la moindre toxicité de la tuberculine employée. Des témoins faits dans diverses conditions sont tous restés intacts (tableaux XVI et XVII).

Action de la substance nerveuse tuberculinisée sur les cobayes tuberculeux, en injection intra-crânienne. — Les injections de substance nerveuse toxique à des cobayes tuberculeux, par inoculation intra-crânienne, donnent les mêmes résultats (tableau XV). La lecture du tableau XV montre que les cobayes inoculés sont morts, sauf le cobaye 3, dans un temps variant de 5 à 8 heures, comme des cobayes non tuberculeux. On aurait pu supposer qu'étant sensibilisés par une tuberculose antérieure, les animaux auraient dû mourir en un temps très court ; il n'en est rien, l'expérience montre en effet que ces cobayes tuberculeux meurent dans le même temps que des cobayes sains ; mais on sait que la dose de tuberculine à laquelle ils peuvent réagir est beaucoup moins élevée que celle à laquelle résistent des animaux non tuberculeux ; il s'agit donc là d'un fait un peu

spécial, qui, pour M. Borrel, serait particulier à la tuberculose et différerait d'un état anaphylactique ordinaire.

TABLEAU XV

Action de la substance nerveuse tuberculinisée sur des cobayes tuberculeux, en injection intra-crânienne (injection de substance nerveuse ayant macéré 12 heures dans la tuberculine brute diluée à 1/10, lavée 12 heures et injectée aux cobayes par voie intra-crânienne).

COBAYES INOCULÉS	DOSE de substance nerveuse injectée	RÉSULTATS
1 (Tuberculose viscérale généralisée à l'au- topsie)	0,2	Mort en 5 heures.
2 (Même état)	0,1	Mort en 8 heures.
3 (Chancre tuberculeux à l'aine, tuberculose splénique)	0,2	Mort en 1 heure avec convulsions.

Les cobayes 1 et 2 avaient été inoculés 3 semaines auparavant avec du bacille tuberculeux bovin en injection intrapéritonéale.

CRITIQUE DES EXPÉRIENCES

(Cobayes témoins)

I. — On sait que l'injection intra-crânienne de substance nerveuse normale de cobaye est atoxique, mais on pouvait

se demander si cette action du cerveau tuberculinisé était bien due à la tuberculine ou à d'autres poisons. Des témoins ont prouvé que ni la peptone, ni la glycérine, ni la substance nerveuse ensemble ou séparément, n'étaient toxiques pour le cobaye dans les mêmes conditions. (Tableaux XVI et XVII.)

TABLEAU XVI

Expériences témoins du tableau XIII de la page 113.

Cobaye 5 : Inoculé avec 0,2 de la même substance nerveuse que les cobayes 1 et 2 du tableau XIII, ayant subi les mêmes lavages mais sans avoir séjourné dans la tuberculine. Ce cobaye reste *intact*, alors que les cobayes 1, 2, 3 et 4 meurent.

Cobayes 8, 9 et 11 : Ces cobayes inoculés avec la même substance nerveuse que les cobayes précédents, restent *intacts* : le titre de la solution de tuberculine dans laquelle a séjourné la substance nerveuse (1/100 et 1/500) était trop faible et ces cobayes intacts constituent des témoins des expériences positives des cobayes 1, 2, 3, 4, 6 et 7.

TABLEAU XVII

Expériences témoins du tableau XIV de la page 114.

Cobaye 11 : Ce cobaye reçoit en même temps que les cobayes 7 et 8 du tableau XIV la même substance nerveuse, n'ayant pas subi le contact avec la tuberculine mais conservé en même temps à la glacière et ayant subi les mêmes lavages et centrifugations successives : dose 0,2. Reste *intact*.

Cobayes 12, 13 : Ces 2 cobayes reçoivent la même substance nerveuse que le cobaye 1 mais elle a macéré 24 heures dans un ballon ne contenant que de l'eau peptonée glycinée (bouillon de culture pour le bacille de Koch) restent *intacts* (dose injectée : 0,2).

Cobayes 14, 15, 16 : Expérience identique à la précédente. Ces cobayes restent *intacts* alors que le cobaye 2 meurt avec la même substance nerveuse ayant séjourné dans la tuberculine.

TABLEAU XVIII

*Injectons de substance nerveuse tuberculinsée
à un lapin tuberculeux (1)*

Températures prises les jours précédents	Inoculations sous-cutanées de 1 cmc. de substance nerveuse plongée dans une tuberculine brute diluée à 1/20 et lavée 12 heures.	Expériences témoins, inoculation de 1 cmc. de cerveau ayant séjourné dans l'eau peptonée glycinée.
31 Oct. 3 h. S. 39°	4 Nov. Inoculation à 11 h. 1/2 du m.	20 Nov. 1 H. S. 39°
31 — 5 h. S. 39°		— — 6 1/2
		Inoculation de la substance nerveuse.
2 Nov. 7 h. M. 38°	4 Nov. 12 h. 1/2 38°9	
2 — 9 h. M. 39°	4 — 1 — 39°2	
2 — 11 h. M. 38°6	4 — 2 — 39°5	20 Nov. 11 h. S. 38°5
2 — 1 h. S. 38°8	4 — 5 — 39°5	21 — 8 h. M. 39°1
2 — 3 h. S. 39°	4 — 6 h. 40°3	21 — 8 h. S. 38°4
2 — 5 h. S. 39°		
	5 — 8 h. 40°3	
3 — 7 h. M. 38°8		
3 — 8 h. M. 38°9	6 — 8 h. M. 39°	
3 — 9 h. M. 38°9	7 — 10 h. M. 38°6	
3 — 10 h. M. 38°9		
3 — 11 h. M. 39°		
3 — 12 h. M. 38°2		
3 — 1 h. S. 38°4	8 Nov. 2 ^e inoculation à 5 h. 1/2 du M.	
	8 Nov. 1 h. S. 38°1	
	8 — 3 h. S. 38°5	
	9 — 9 h. M. 38°9	
	9 — 11 h. M. 39°1	
	9 — 4 h. S. 40°5	
	10 — 9 h. M. 39°9	
	10 — 10 h. M. 40°	
	10 — 11 h. M. 40°	
	10 — 12 h. M. 39°8	
	11 — 38°6	

(1) Ce lapin, ainsi que celui du tableau suivant, a reçu 1/2 centimètre cube de bacilles tuberculeux homogènes le 13 octobre.

TABLEAU XIX

*Injectons de substance nerveuse tuberculinisée
à un lapin tuberculeux.*

Températures prises les jours précédents	Inoculations sous-cutanées de substance nerveuse plongée 12 heures dans une tuberculine brute diluée à 1/20 et lavée 12 heures. Dose : 1 cmc.	Expérience témoin : inoculation de 1 cmc. de cerveau ayant séjourné dans l'eau peptonée glycinée.
31 Oct. 3 h. S. 38°2	4 Nov. Inoculation à 11 h. 1/2 M.	20 Nov. 3 h. S. 39°
31 — 5 h. S. 37°8		20 — 3 h. S. 39°
2 Nov. 9 h. M. 37°6	4 Nov. 12 h. M. 37°6	20 — 5 h. S. Inoc.
2 — 9 h. M. 37°6	4 — 1 h. 1/2 S. 38	20 — 6 h. S. 39°
2 — 11 h. M. 38°2	4 — 1 h. 1/2 S. 38	20 — 11 h. S. 38°5
2 — 1 h. S. 38°	4 — 5 h. S. 39°	20 — 8 h. M. 38°
2 — 3 h. S. 38°4	4 — 5 h. S. 40°	21 — 10 h. M. 39°
2 — 5 h. S. 38°	4 — 6 h. S. 40°2	21 — 3 h. S. 39°
3 — 7 h. M. 37°5	5 — 8 h. M. 40°	
3 — 8 h. M. 37°5		
3 — 9 h. M. 37°9	6 — 8 h. M. 40°	
3 — 10 h. M. 37°6		
3 — 11 h. M. 37°6	8 — 10 h. M. 38°1.	
3 — 12 h. M. 37°		
3 — 1 h. S. 37°	8 Nov. 1 h. S. 38-6	
	8 — 3 h. S. 39°1	
	8 — 2° Inoculation à 5 h. 1/2 S.	
	7 — 9 h. M. 39°2	
	9 — 11 h. M. 39°7	
	9 — 4 h. S. 39°2	
	10 — 9 h. M. 38°7	
	10 — 10 h. M. 39°	
	10 — 11 h. M. 39°2	
	10 — 12 h. M. 38°6	
	11 — 2 h. S. 38°9	

Ces tableaux XVI et XVII montrent donc que la substance nerveuse ayant séjourné à la glacière, lavée et centrifugée dans l'eau salée stérilisée, n'est pas toxique pour le cobaye en injection intra-crânienne. Ils montrent que la substance nerveuse ayant séjourné dans l'eau peptonée glycinée n'est pas toxique.

Les résultats positifs obtenus dans les tableaux XIII, XIV et XV sont donc bien dus à la tuberculine fixée sur le tissu nerveux.

II. — Une autre preuve qu'en ces expériences c'est bien la tuberculine qui agit est que l'injection de ce tissu nerveux toxique sous-cutanée à des lapins tuberculeux détermine une élévation de température alors que les inoculations de cerveau plongé dans l'eau peptonée glycinée ordinaire ne déterminent aucune réaction. (Tableaux XVIII et XIX.)

III. — Une troisième série de preuves réside dans le fait que la fixation de la tuberculine par le tissu nerveux paraît spécial à ce tissu. D'autres organes, le tissu hépatique, par exemple, ne fixent pas la tuberculine aussi énergiquement que le système nerveux ; voici une de ces expériences (tableau XX). On peut y constater que du foie finement broyé plongé dans une solution de tuberculine brute n'a pas tué le cobaye à la dose de 0 cmc. 2, alors que le cerveau plongé dans la même tuberculine a donné des résultats à la dose de 0 cmc. 2 et 0 cmc. 15.

Il résulte donc bien de ces deux séries d'expériences et des expériences témoins que le cerveau de cobaye peut fixer la tuberculine et la retenir malgré des lavages répétés.

TABLEAU XX

Expérience destinée à prouver que le foie ne retient pas la tuberculine aussi facilement que le tissu nerveux

Du foie de cobaye et du cerveau broyés sont conservés 16 heures à la glacière dans de la tuberculine brute pure, puis sont lavés 16 heures dans de l'eau salée stérilisée et inoculés ensuite dans la cavité crânienne de cobayes.

COBAYES	SUBSTANCE inoculée.	DOSE de la substance inoculée.	RÉSULTATS
1	foie	0,2	Reste intact après avoir subi un léger malaise vers la 5 ^e heure.
2	cerveau	0,2	Mort en 12 heures.
3	cerveau	0,15	Mort à la 21 ^e heure.

Le foie n'a donc pas retenu assez de tuberculine pour tuer le cobaye alors que les animaux inoculés avec la substance nerveuse toxique ont été tués.

Cette fixation est énergique ; il importe de faire remarquer qu'elle est relativement bien plus intense que la fixation de la tétano-toxine ou de la toxine diphtérique par la substance nerveuse. Ces deux toxines agissent, en effet, à des doses infinitésimales, alors que pour tuer un cobaye sain par injection intra-cérébrale il faut de 4 à 8 milligrammes de tuberculine suivant l'animal et la source de la tuberculine. En tenant compte de l'activation dont nous allons montrer l'existence, on ne peut s'empêcher de penser que chaque

0 cm. 2 de substance nerveuse injectée doit avoir fixé environ 1 milligramme à 1 milligr. 1/2, dose énorme par rapport à la faible quantité de tissu vecteur.

B. — *Activation des poisons solubles du bacille de Koch (Tuberculine) par le tissu nerveux.*

Non seulement nos expériences ont démontré la fixation de la tuberculine sur le tissu nerveux, mais elles prouvent l'activation de ces mêmes poisons par la substance fixatrice ; cette démonstration a pu être faite par deux méthodes différentes.

I. — *Multiplication de la toxicité d'une dose mortelle lorsqu'elle a été fixée par le tissu nerveux.* — Pour faire cette démonstration, il fallait commencer par fixer la dose mortelle de la tuberculine sur laquelle on expérimentait ; pour cela, il fallait injecter à des cobayes, dans le crâne, des doses croissantes de tuberculine, le tableau XXI est un exemple de ces expériences. La dose toxique étant fixée à la suite de plusieurs essais comparatifs, il suffit de la faire macérer avec un cerveau ou 3/4 de cerveau de cobaye à la glacière ou à l'étuve à 56° ; l'ensemble cerveau + tuberculine qui ne contenait avant l'opération qu'une dose mortelle, contient alors 3, 4, 5, 6 doses mortelles ; en effet, il suffit d'injecter non plus le mélange en entier, mais le 1/4, le 1/5 ou le 1/6 du mélange pour déterminer la mort ; la dose unique primitive s'est donc trouvée triplée, quadruplée, etc., ce qui est la preuve qu'il y a eu activation de l'unique dose mortelle

primitive. (Tableau XXII.) Dans la première colonne du tableau XXII figurent des chiffres correspondants au nombre des expériences qui ont été faites ; dans la deuxième colonne figure la quantité de cerveau de cobaye mélangée à

TABLEAU XXI

*Expérience précisant la dose mortelle de tuberculine pure (non fixée)
par inoculation intra-crânienne.*

COBAYES	DOSE DE TUBERCULINE injectée et réduite pour la commodité de l'injection intra-crânienne (1)	RÉSULTATS
1	2 cmc. réduits à 0,2	Mort en 15 minutes.
2	2 cmc. — 0,2	Mort en 1 heure.
3	1 cmc. 5 — 0,15	Mort en 4 heures.
4	1 cmc. — 0,2	Mort en 48 heures.
5	0 cmc. 75 —	Mort en 6 heures.
6	0 cmc. 5	Reste intact.

la dose de tuberculine liquide inscrite dans la troisième colonne ; cette quantité de tuberculine est tantôt au-dessus de la dose mortelle (expériences 1, 2, 3, 4) tantôt égale à

(1) Une nouvelle série d'expériences a montré que la dose concentrée ou non a produit les mêmes effets.

Il ressort de ce tableau que les injections intra-crâniennes de 0,5 à 0,75 de cette tuberculine doivent être considérées comme mortelles ; dans la suite, nous avons précisé cette dose et nous avons constaté qu'elle avoisinait 0,75.

la dose mortelle, tantôt inférieure (expérience 7). On voit dans la quatrième colonne que l'injection de 0 cmc. 2 du mélange, soit le $\frac{1}{3}$, le $\frac{1}{4}$ et même les $\frac{1}{5}$ et $\frac{1}{6}$ de la totalité du mélange, quantité variable suivant la grosseur

TABLEAU XXII

Démonstration de l'activation de la tuberculine brute par la substance nerveuse. Expérience montrant que la dose mortelle de tuberculine fixée sur le tissu nerveux est plus faible que la dose de tuberculine pure nécessaire pour déterminer la mort.

I N ^o des expérien- ces.	II	III	IV	V
	DOSE de cerveau de cobaye.	DOSE de tuber- culine liquide.	DOSE du mélange injecté par voie intra- crânienne.	RÉSULTATS obtenus chez les cobayes inoculés.
1	1 cerveau	1 cmc.	0,2	Mort.
2	1 cerveau	1 cmc.	0,2	Mort.
3	1 cerveau	1 cmc.	0,2	Mort.
4	1 cerveau	0,9	0,2	Mort.
5	1 cerveau	0,75	0,2	Mort.
6	1 cerveau	0,75	0,2	Mort.
7	1 cerveau	0,5	0,2	Malade 48 h. et guérit.
8	1 cerveau	0,75	0,2	Mort.
9	$\frac{1}{2}$ cerveau	0,75	0,2	2 cobayes sont inoculés l'un reste intact, l'autre est très malade 24 h., puis guérit.

du cerveau de cobaye, tue le cobaye en injection intra-crânienne. Il y a donc eu multiplication de la dose mortelle primitive ; on voit aussi, par les expériences 9 et 7, que si l'on modifie l'un des deux termes de la réaction, l'injection rend le cobaye malade mais ne peut le tuer ou même l'expé-

rience est tout à fait négative. Il faut donc, pour que l'expérience réussisse, mettre en contact au moins 0 cmc. 75 de tuberculine et les $\frac{3}{4}$ d'un cerveau de cobaye.

Des expériences analogues ont été ultérieurement répétées avec la tuberculine précipitée et purifiée ; les résultats obtenus sont identiques. En effet, une première série d'expériences a précisé quelle était la dose mortelle de cette tuberculine en injection intra-crânienne ; or il suffisait de faire macérer cette dose de tuberculine (7 milligr. 5) avec un cerveau de cobaye finement broyé pour obtenir non plus une mais 3, 4 ou 6 doses mortelles.

TABLEAU XXIII

Tableau fixant la dose mortelle de tuberculine précipitée par l'alcool en injection intra-crânienne

COBAYES	DOSE de tuberculine injectée	RÉSULTATS
1	2,5 milligr.	Reste intact.
2	5, —	Reste intact.
3	6,5 —	Reste intact.
4	7,5 —	Mort en 4 heures.

L'expérience suivante montre qu'on obtient comme précédemment une multiplication de la dose mortelle primitive de cette tuberculine en la mélangeant avec le tissu nerveux.

Un cobaye de 600 grammes reçoit en injection intra-crânienne 0 cmc. 15 du mélange : cerveau de cobaye entier

plus 7 milligr. 5 de cette tuberculine, ayant séjourné 10 heures à la glacière. Le cobaye meurt en 5 heures.

Ces expériences prouvent que la tuberculine précipitée se conduit vis-à-vis de la substance nerveuse comme la tuberculine liquide brute.

II. *Une dose non mortelle de tuberculine pure est rendue mortelle par sa combinaison avec le tissu nerveux.* — Il suffit de mettre en contact l'un avec l'autre 0 cmc. 1 ou 0 cmc. 2 de tissu nerveux et des doses de tuberculine non nocives par elles-mêmes et d'injecter ensemble.

On constate ainsi une activation très nette (tableau XXIV), mais on est limité par la dose à injecter qu'on ne peut augmenter sous peine d'obtenir des résultats indécis, à moins de concentration difficile en pratique; de sorte qu'il est impossible de faire varier assez les doses de tissu nerveux ou de tuberculine pour se rendre un compte exact des lois de cette activation.

Critique de ces expériences

On pouvait se demander si la résorption simultanée de la substance cérébrale et de la toxine tuberculeuse n'était pas plus toxique pour l'animal que la tuberculine seule par suite de la résorption du corps étranger employé, sans qu'il y ait là une activation proprement dite de la toxine: autrement dit une dose non toxique de tuberculine et une dose non toxique de cerveau deviendraient-ils nocifs et mortels

en les ajoutant *séparément* au même animal ; l'expérience suivante prouve qu'il n'en est rien.

TABLEAU XXIV

Démonstration directe de l'activation de la tuberculose par le substance nerveuse.

CERVEAU de cobaye broyé	TUBERCULINE liquide ajoutée à la sub- stance nerveuse	RÉSULTATS obtenus en inoculant l'ensemble (cerveau et tuberculine) à des co- bayes par voie intra-crânienne
0,1	0,1	Reste intact.
0,1	0,1	M. en 6 heures.
0,1	0,1	Reste intact.
0,2	0,2	+ + + puis guérit.
0,2	0,2	+ + + puis guérit.
0,2	0,2	+ + + puis guérit.
0,2	0,2	Reste intact.
0,2	0,3	M. rapide en 2 minutes.
0,2	0,5	+ + + + + M.

Les petites croix (+) indiquent les jours de maladie. M. indique la mort.

Un cobaye reçoit 0 cmc. 2 de substance nerveuse en un point du crâne dans la région frontale, puis on lui fait immédiatement une autre trépanation dans la région occipitale et il reçoit 0 cmc. 2 de tuberculine ; l'animal reste intact.

Il ne suffit donc pas d'injecter dans le crâne des cobayes

du cerveau et de la tuberculine pour qu'il y ait activation : il faut un contact préalable (1) qui permette la formation du complexe cerveau-tuberculine, complexe qui possède des propriétés nouvelles. C'est là un phénomène analogue à ce qui se passe pour le phénomène de Wassermann et Takaki avec la toxine tétanique et la substance nerveuse ; mais alors que pour la toxine tétanique la formation du complexe cerveau-toxine s'accompagne d'une neutralisation partielle ou totale de la toxine tétanique fixée, ici la formation du complexe cerveau-tuberculine est suivie d'un phénomène opposé : l'activation de la tuberculine.

C. — *Fixation et activation de la tuberculine par les lipoides du tissu nerveux.*

Il fallait se demander, comme nous l'avons fait pour la toxine diphtérique et la toxine tétanique :

1^o Quelles étaient dans le tissu nerveux les substances fixatrices de la tuberculine ;

2^o Quelles étaient les substances activantes.

Ces expériences ont montré que dans ces phénomènes, il fallait faire jouer un rôle primordial aux lipoides du tissu nerveux.

I. — *Fixation de la tuberculine par les lipoides.* — L'expérience montre que le cerveau desséché à l'étuve à 60° fixe

(1) Le contact n'a d'ailleurs pas besoin d'être prolongé et l'expérience a montré dans la suite qu'un contact d'une demi-heure suffit pour que le complexe se forme et que l'activation se produise.

bien la tuberculine et la retient même après lavages. Entre autres expériences nous citerons celle-ci :

Expérience. — 50 centigrammes de cerveau desséché ayant macéré dans 10 centimètres cubes de tuberculine brute et lavé, puis injecté à un cobaye à la dose de 0 cmc. 15. *Mort* en 6 heures.

Expérience-témoin. — 50 centigrammes de cerveau desséché n'ayant pas macéré dans la solution de tuberculine, mais ayant subi les mêmes lavages et manipulations, est injecté à la dose de 0 cmc. 2 à un cobaye témoin qui reste *intact*.

Cette expérience prouve que dans la fixation de la tuberculine : 1^o l'albumine intervient peu, car on sait qu'elle est très altérée par la dessiccation ; 2^o c'est sur les lipoides que se fait cette fixation, puisque dans les mêmes conditions, ils restent seuls intacts.

Mais dans des expériences ultérieures, il nous a été impossible de déterminer quels étaient ces lipoides : le protagon, la lécithine, la cholestérine, la cérébrine, ont donné des résultats négatifs ; ils étaient d'ailleurs à prévoir, étant donnée la dose de tuberculine nécessaire pour tuer le cobaye, même après activation par fixation sur un seul lipuide. Cependant on peut démontrer directement cette fixation de la tuberculine sur un lipuide phosphoré : la lécithine.

En effet, dans des expériences faites dans un autre but,

Calmette, Massol et Breton (1) ont montré l'affinité lécinophile des bacilles tuberculeux et de la tuberculine. Ils ont prouvé par une technique analogue à celle de E. Kyes Sachs et Noguchi que le bacille tuberculeux dévie la lécithine et empêche l'hémolyse dans le mélange lécithine, hématie, venin de cobra. Lorsqu'on met en présence du venin de cobra et des hématies de bœuf par exemple, il n'y a pas d'hémolyse ; celle-ci se manifeste en quelques minutes si on ajoute au mélange un peu de lécithine. Or ces auteurs ont montré que si, dans le mélange venin, hématie, lécithine, on ajoutait du bacille tuberculeux ou de la tuberculine, l'hémolyse ne se produit pas, la lécithine ayant été déviée par la tuberculine ou les bacilles de Koch.

Ils ont remarqué que cette tuberculine saturée de lécithine était modifiée, car elle ne serait plus capable de provoquer l'ophtalmo-réaction ; cependant elle n'avait pas cessé d'être active, car la combinaison tuberculine-lécithine (toxolécithide tuberculeux) tuait le cobaye sain par inoculation intra-cérébrale, sans que ces auteurs aient d'ailleurs fait mention d'une activation spéciale.

II. *Activation de la tuberculine par les lipoides.* — La même question se posait à propos de l'activation de la tuberculine par la substance nerveuse. Il fallait savoir quelles étaient les substances activantes.

Dans une série d'expériences nous avons mis en contact des doses inoffensives de tuberculine avec divers lipoides

(1) CALMETTE, MASSOL et BRETON. Sur les propriétés lécithinophiles du bacille tuberculeux et de la tuberculine, *C. R.*, 30 mars 1908, pp. 676, 679.

TABLEAU XXV

Essai d'activation de tuberculine par l'extrait éthéré de cerveau

COBAYES	SUBSTANCES injectées.	RÉSULTATS
1	0,08 d'extrait éthéré et 0,5 de tuberculine liquide ayant macéré à 0° pendant 24 heures.	Le cobaye inoculé est malade pendant 4 jours, puis se remet.
2	0,02 d'extrait éthéré et 0,2 de tuberculine. Le mélange est resté 12 heures à la glacière.	Le cobaye inoculé reste 2 jours très malade avec dyspnée bulbaire très intense, puis se remet.
3	0,02 d'extrait éthéré et 0,2 de tuberculine. Le mélange est resté 12 heures à la glacière.	Le cobaye meurt en 4 heures mais à l'autopsie il y avait une légère hémorragie méningée. Résultat à réserver.

TABLEAU XXVI

Essai d'activation de tuberculine par le protagon.

COBAYES	DOSE de protagon.	DOSE de tuberculine.	RÉSULTATS
1	Sol. à 1/200, 0,1	5 milligr.	Mort en 12 h.
2	Sol. à 1/1000, 0,1	5 milligr.	Reste intact.
3	Sol. à 1/15000, 0,1	5 milligr.	Mort en 12 h.

cérébraux : or ces injections faites avec l'extrait éthéré alcoolique de cerveau, le protagon, additionnés de doses à coup sûr non nocives de tuberculine, ont rendu ces animaux malades ou les ont tués. (Tableaux XXV, XXVI et XXVII).

TABLEAU XXVII

Essai d'activation de la tuberculine par l'extrait alcoolique de cerveau.

COBAYES	DOSE d'extrait alcoolique.	DOSE de tuberculine.	RÉSULTATS
1	Sol. à 1/10, 0,1	5 milligr.	Mort en 10 h.
2	Sol. à 1/100, 0,1	5 milligr.	Reste intact.
3	Sol. à 1/500, 0,1	5 milligr.	Mort en 12 h.
4	Sol. à 1/1000, 0,1	5 milligr.	Malade à la 5 ^e h. puis se remet.
5 témoin		5 milligr.	Reste intact.

L'activation de la tuberculine est donc certaine par les lipoides, mais pour les mêmes raisons que pour les expériences de fixation faites avec les lipoides extraits du cerveau, ces faits sont beaucoup moins nets que ceux que l'on obtient avec la substance cérébrale normale ; nous ignorons en somme si l'albumine n'agit pas légèrement en intervenant dans des combinaisons complexes albuminoïdes-lipoides ; ou si différents lipoides associés n'agissent pas mieux qu'un seul isolé.

DEUXIÈME PARTIE

*Action des poisons locaux du bacille de Koch
sur le tissu nerveux.*

On sait, depuis Koch (1), Maffucci (2), Prudden et Hodenpyl (3), Strauss (4) et Gamaleia (5), Grancher et Ledoux-Lebard (6), que les bacilles tués sont doués d'une grande toxicité. On sait qu'un certain nombre de ces poisons ont été isolés par Auclair et par Borrel et que leur action sur les méninges et les centres nerveux a été fort bien étudiée par Armand Delille (7).

Louis Martin et Vaudremer (8), Cantacuzène et Vallée (9) ont montré que les bacilles même dégraissés, sont encore

(1) KOCH. Fortsetzung der Mittheilungen über ein Heilmittel gegen Tuberculose. *Deut. Medic. Woch.*, 15 janvier 1891, pp. 101-102.

(2) MAFFUCCI. Ueber die Wirkung der reinen sterilen Culturen des Tuberkel bacillus. *Centrablatt für Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie*, 15 décembre 1890, n° 26, p. 825.

(3) PRUDDEN et HODENPYL. Studies on the action of dead Bacteria in the living body. *New York Medical Journal*, 6 et 20 juin 1891.

(4) STRAUS. *La Tuberculose*. Paris, 1895, p. 233.

(5) STRAUS et GAMALEIA. Contribution à l'étude du poison tuberculeux. *Archives de Médecine expérimentale*, 1891, t. III. pp. 705-720.

(6) GRANCHER et LEDOUX-LEBARD. Tuberculose aviaire et humaine. *Archives de médecine expérimentale*, Janvier 1892, n° 1 pp. 41-27.

(7) ARMAND DELILLE. Rôle des poisons du bacille de Koch dans la méningite tuberculeuse et la tuberculose des centres nerveux. *Thèse*, Paris 1903.

(8) LOUIS MARTIN et VAUDREMER. *Congrès de Paris* 1900.

(9) CANTACUZÈNE et VALLÉE. Recherches sur la maladie expérimentale provoquée par l'inoculation du bacille tuberculeux dégraissé. *Annales de l'Institut Pasteur*, Novembre 1905, p. 699.

TABLEAU XXVIII

*Expérience précisant la dose mortelle de l'émulsion de bacilles
morts et lavés.*

COBAYES	DOSE de l'émulsion de bacilles ino- culée dans le crâne	RÉSULTATS
1	0,1	Intact.
2	0,3	Intact.
3	0,45	Mort en 10 heures.
4	0,45	Mort en 72 heures.
5	0,5	Mort en 3/4 d'heure.

Conclusion : La dose toxique est environ 0,45 à 0,5 de l'émulsion de bacilles.

toxiques. Ces poisons apparaissent donc très divers, et pour être sûr d'avoir la totalité de ces toxines, des expériences ont été faites avec les corps bacillaires eux-mêmes et non avec une toxine isolée ; par là nous nous rapprochons davantage de ce qui se passe en clinique même. On ne peut objecter que ces toxines ont moins d'importance que la tuberculine parce qu'elles sont adhérentes aux bacilles ; en effet, il est démontré par nos expériences de bactériolyse *in vitro*, que dans le tissu nerveux le bacille peut être « solubilisé », donc que la totalité de ces toxines peut être mise en liberté et agir sur le tissu nerveux. Il n'aurait pas été probant de démontrer, par les méthodes précédentes, la fixation directe sur le tissu nerveux. En effet, il pouvait

TABLEAU XXIX

Activation des poisons locaux du bacille de Koch par le tissu nerveux.

NUMÉRO des expériences et quantité de substance nerveuse.	DOSE de l'émulsion du bacille tué et lavé.	DOSE du mélange total injecté après macération à la glacière pendant 12 h.	RÉSULTATS
2 — 1 cerveau	1 cmc. (2 doses)	0,2	Mort en 2 heures.
2 — 1/2 cerv.	1 cmc. (2 doses)	0,2	Mort en 12 heures environ (dans la nuit).
3 — 1 cerveau	1 cmc. (2 doses)	0,15 0,2	Mort dans la nuit. Mort dans la nuit.
4 — 1 cerveau	0,5 (1 dose)	0,2 0,12	Mort en 15 heures. Mort en 18 heures.

rester des bacilles non solubilisés qu'il était impossible de séparer de la bouillie de tissu nerveux ; mais on pouvait espérer prouver qu'une dose non mortelle de bacilles tués était activée par sa combinaison avec la substance nerveuse ; les expériences suivantes le démontrent.

Dans une première série d'expériences procédant avec une méthode analogue à celle que nous avons employée pour la tuberculine, nous avons fixé la dose mortelle d'une émulsion louche de bacilles tuberculeux morts et lavés, en injectant des doses croissantes dans la cavité intra-crânienne du cobaye.

Dans la deuxième série d'expériences, nous avons mélangé cette dose mortelle avec du cerveau de cobaye. La lecture du tableau XXIX montre que le tissu nerveux, à l'égard de ces poisons locaux, a le même pouvoir activant que la tuberculine. Il les active nettement : en effet, une dose mortelle (0 cmc. 5 en l'espèce) additionnée de 1/2 à un cerveau de cobaye devient 3 à 5 fois plus active.

De ces faits il résulte que le cerveau additionné de bacilles est plus toxique pour le cobaye que les bacilles seuls. Il s'est donc produit une sorte de combinaison entre la substance nerveuse et les poisons adhérents, combinaison qui a pour effet d'augmenter la toxicité des poisons bacillaires ; d'ailleurs dans ces expériences il ne se produit pas qu'un phénomène de contact simple entre les bacilles et le tissu nerveux ; nous nous sommes plusieurs fois assurés par des prises successives que les bacilles visibles sur les lames après 6 à 12 heures de contact étaient moins nombreux qu'au début de l'expérience ; un grand nombre disparaissent, en même temps qu'adsorption il y a donc lyse du bacille, et peut-être est-ce cette lyse bacillaire mettant en liberté les toxines contenues dans les corps des bacilles de Koch qui permet en partie leur fixation et leur activation par le tissu nerveux ; des expériences établiront d'ailleurs plus loin ces faits de lyse du bacille de Koch par le tissu nerveux et les phénomènes si curieux qu'ils peuvent expliquer.

CHAPITRE V

ETUDE BIOLOGIQUE ET CHIMIQUE DE L'ADSORPTION DE LA MALLÉINE PAR LA SUBSTANCE NERVEUSE

Les expériences suivantes sur la malléine sont intéressantes à rapporter ici puisqu'elles confirment les résultats obtenus avec la tuberculine.

La malléine et la tuberculine sont, on le sait, deux toxines sœurs, toutes deux sont peu toxiques par inoculation sous-cutanée et très toxique en injection intra-cérébrale. Enfin Borrel (1) a montré que les cobayes tuberculeux qui ne sont pas plus sensibles que d'autres animaux sains à l'intoxication intra-cérébrale par divers poisons, sont extrêmement sensibles à l'injection intra-cérébrale de malléine, plus sensibles même qu'à celle de tuberculine. Cette sensibilité n'est que locale, elle n'existe pas par voie sous-cutanée. Il est donc nécessaire et intéressant de rechercher si ces deux toxines, qui avaient tant de points communs cliniquement, se comportent de même vis-à-vis

(1) BORREL. *Société de Biologie*, 1900, loc. cit.

du tissu nerveux. L'expérience montre qu'il en est de la malléine comme de la tuberculine.

1^o Elle se fixe sur le tissu nerveux, qui après avoir macéré dans la malléine, reste toxique malgré des lavages répétés.

TABLEAU XXX

Fixation de la malléine par le tissu nerveux.

Le tissu nerveux du cobaye a macéré pendant 12 heures dans une solution de malléine, puis a été lavé à plusieurs reprises dans l'eau salée stérilisée et injecté aux cobayes par voie intra-crânienne à la dose de 0,2.

NUMÉRO des expériences.	SOLUTION DE MALLÉINE dans laquelle a macéré la substance nerveuse.	RÉSULTATS
1	1/20	Mort en 6 heures.
2	1/20	Mort en 48 heures.
3	1/20	Malade 24 h., puis guérit.
4	1/50	Mort en 12 heures.
5	1/50	Reste intact.

2^o De plus, la substance nerveuse active nettement les propriétés toxiques de la malléine ; ce fait peut être démontré par une technique identique à celle qui a été suivie pour la tuberculine. Soit par exemple 0 cmc. 1 une dose indifférente de malléine ou 0 cmc. 15 la dose toxique, il suffit d'injecter 0 cmc. 2 du mélange : cerveau de cobaye plus 0 cmc. 1 ou 0 cmc. 15 de malléine pour déterminer à coup sûr la mort de l'animal. La dose mortelle primitive a

donc été multipliée par suite de sa combinaison avec le tissu nerveux.

TABLEAU XXXI

Activation de la malléine par le tissu nerveux

COBAYES	CERVEAU de cobaye	DOSE de la malléine	RÉSULTATS
1	1/2 cerveau	0,15	Mort en 6 heures.
2	1/2 cerveau	0,15	Mort en 8 heures.
3	1 cerveau	0,15	Mort en 6 heures.
4	1/2 cerveau	0,15	Mort en 5 heures.
5	1/2 cerveau	0,10	Mort en 8 à 10 heures (dans la nuit).

Le tissu nerveux et la dose de malléine ont macéré à 0° de 5 à 12 heures, puis on a injecté 0,2 du mélange dans la cavité crânienne des cobayes.

CHAPITRE VI

CONCLUSIONS GÉNÉRALES SUR LA FIXATION DES POISONS DE LA TUBERCULOSE ET DE LA MORVE SUR LE TISSU NERVEUX

De ces expériences sur la tuberculine et la malléine, on peut conclure :

1^o Ces toxines sont fixées par le tissu nerveux d'une façon massive.

2^o Cette formation du complexe : tissu nerveux plus toxines tuberculeuses ou morveuses s'accompagne d'une activation de la toxine.

3^o Les toxines adhérentes au corps du bacille de Koch subissent la même activation par le tissu nerveux ; des expériences ultérieures de bactériolyse précisent l'intérêt du phénomène ; à la suite de la lyse bacillaire il se fait une fixation énergique de la masse de toxine solubilisée (toxine adhérente ou toxine soluble), et c'est l'ensemble de ces corps toxiques activés *in situ* qui détermine les phénomènes de l'intoxication tuberculeuse.

4° Dans ces formations du complexe tuberculine plus tissu nerveux, il semble que ce soit surtout les lipoides qui sont fixateurs et activants ; on voit que, à ce point de vue, la tuberculine est tout à fait le contraire de la toxine tétanique.

Il est intéressant de comparer les deux toxines tuberculeuse et morveuse dont les effets physiologiques sont si voisins. Au point de vue biochimique, ces deux toxines obéissent à des lois de fixation analogues ; l'ensemble de ces conclusions qui s'opposent ou se rapprochent pour les diverses toxines avec tant d'harmonie et de régularité, sont une preuve de plus de l'intérêt biologique de ces expériences.

Cette expérimentation éclaire les faits cliniques et démontre l'importance de l'intoxication des centres nerveux par les toxines tuberculeuses. Cette fixation et cette accumulation des poisons dans le tissu nerveux ne suffisent peut-être pas à expliquer les caractères subits et parfois foudroyants des accidents qui surviennent au cours de la tuberculose des centres nerveux et spécialement dans la méningite tuberculeuse. Sans doute faut-il faire jouer dans l'éclosion de ces phénomènes un grand rôle à l'hypersensibilisation générale et locale que les expériences d'Arloing, de Slatineanu et Danielopolu (1), de Marie et Tiffeneau ont prouvé dans toute une série de recherches. Celles de Nadejde (2)

(1) SLATINEANU et DANIELOPOLU. Sur la sensibilisation du cobaye à l'injection intracérébrale de bacilles tuberculeux par une injection préalable de tuberculine. *Société de Biologie*, 1909, p. 652.

(2) NADEJDE. Hypersensibilité à la tuberculine des cellules nerveuses situées au voisinage d'un foyer tuberculeux intracérébral. *Société de Biologie*, 12 mai 1909, p. 994.

ont ajouté l'hypersensibilisation locale à la tuberculine, les cellules nerveuses les plus lésées au cours du choc anaphylactique étant celles situées au voisinage du foyer tuberculeux intra-cérébral.

INTOXICATIONS EXOGÈNES

CHAPITRE PREMIER

FIXATION DES ESSENCES SUR LE SYSTÈME NERVEUX

On sait que certaines essences sont nocives pour le névraxe et qu'elles ont en particulier une action épileptogène. Il était donc intéressant de rechercher si l'on pouvait mettre en évidence la fixation de ces poisons sur les éléments nerveux des animaux intoxiqués. Ces expériences ont un grand intérêt clinique, car on sait la fréquence actuelle des intoxications aiguës et chroniques par l'alcool et les essences qui entrent dans la composition des spiritueux.

Cliniquement l'ingestion d'essences de spiritueux et d'absinthe détermine des phénomènes d'intoxication aiguë ou chronique, caractérisés par la prédominance des accidents nerveux. L'absinthisme aigu rappelle la crise épileptique.

Laborde et Lancereaux (1) ont rapporté des cas d'empoisonnement absinthiques avec convulsions, après ingestion de grande quantité d'apéritif absinthe. Cadéac et Meunier (2) citent l'observation d'un jeune homme qui, à la suite de l'ingestion de 2 centimètres cubes d'hysope, sans antécédents cérébraux, a été pris d'accès convulsifs des plus nets. Quelques instants ou quelques heures après l'ingestion d'absinthe en assez grande quantité, surviennent des accès convulsifs peu différents de l'épilepsie malgré l'absence de cri initial. La première phase se caractérise par une raideur tétanique des muscles de la région postérieure du cou et du thorax simulant une opisthotonos. Cette phase, assez courte, est rapidement suivie de convulsions généralisées avec écume à la bouche, grincements de dents. Ces convulsions évoluent par petits accès, séparés par des périodes de repos. L'attaque se termine en une demi-heure à une heure avec ou sans le coma terminal de l'épilepsie vulgaire. Parfois, la mort peut survenir ; en général, la crise se termine favorablement. A côté de ces accidents aigus, l'absinthisme chronique se traduit par un certain nombre de troubles des fonctions nerveuses, délire, etc., sur lesquels nous n'insisterons pas, mais parmi ces troubles, on retrouve encore la tendance aux accès épileptiques, ce qui montre bien que ces essences et l'absinthe en particulier sont à un très haut point épileptogènes.

(1) LABORDE et LANCEREAUX. Cités par LALOU, p. 152.

(2) CADÉAC et MEUNIER. *Contribution à l'étude de l'alcoolisme. Recherches expérimentales sur les essences*. Paris, Asselin et Houzeau, 1892, 514 pages.

Pauly et Bonne (1) ont eu l'idée de rechercher l'alcool dans les viscères d'un homme mort à la suite d'une intoxication aiguë par l'absinthe. Ils constatèrent au moyen d'analyses chimiques que le cerveau était l'organe le plus riche en alcool : 0,47 p. 100, au lieu de 0,33 dans le sang et 0,21 dans le foie. Ces résultats sont d'accord avec ceux que Gréhant (2), deux ans plus tard, devait obtenir expérimentalement chez les animaux dans ses expériences sur l'intoxication par l'alcool éthylique.

Depuis longtemps on avait étudié les effets toxiques des essences sur les animaux. Marcé et Magnan (3) injectant de l'essence à différents animaux ont pu reproduire les convulsions épileptiformes dès 1864. Ces expériences furent reprises par Laborde, Cadéac et Meunier (4), et Lalou (5). Les physiologistes divisent les essences qui entrent dans la composition des apéritifs en deux groupes :

Un groupe épileptisant formé par la tanaisie, l'absinthe, l'hysope, la sauge, le romarin, le fenouil ;

Un groupe stupéfiant formé par l'anis, l'angélique, la badiane, l'origan, la menthe.

Cadéac et Meunier, mesurant le pouvoir convulsif des essences du premier groupe, classent en tête la sauge dont 10 milligrammes suffisent pour convulser 1 kilogramme

(1) PAULY et BONNE. Etude sur un cas d'intoxication aiguë par l'absinthe. *Lyon-Médical*, 25 juillet 1897. n° 30, pp. 431-433.

(2) GRÉHANT. Recherches expérimentales sur l'intoxication par l'alcool éthylique. *Société de Biologie*, 21 octobre 1899, pp. 808-810.

(3) MAGNAN, cité par LALOU.

(4) CADÉAC et MEUNIER. *Loc. cit.*

(5) LALOU. *Contribution à l'étude de l'essence d'absinthe et de quelques autres essences*. Paris, Naud, éditeur, 1903, 244 pages.

d'animal, puis l'absinthe (25 milligrammes), l'hysope (31 milligrammes), le romarin (62 milligrammes), le fenouil (85 milligrammes). Les doses désignées sont, d'ailleurs, très variables suivant la provenance des essences ; celles dont nous nous sommes servis pour nos expériences provenaient de la Maison Poulenc (de Paris). Notre absinthe étant peu convulsivante, nous avons choisi les essences de tanaïsie, d'hysope et de sauge.

L'essence de tanaïsie, extraite du *Tanacetum vulgare*, entre dans la composition de la chartreuse ;

L'essence d'hysope entre dans la composition de l'apéritif absinthe en quantité à peu près égale à l'essence d'absinthe ;

L'essence de sauge entre dans la composition du vulnéraire, elle serait deux fois plus active que l'essence d'absinthe.

Les essences qui font partie du groupe convulsivant renferment toutes, d'après Lalou, différents corps ayant les propriétés des cétones, on leur donne le nom générique de thuyone.

Expériences personnelles. — L'introduction d'une minime quantité de tanaïsie dans les veines d'un lapin détermine tout d'abord une raideur de la nuque avec opisthotonos ; puis l'animal, secoué par des convulsions brusques, parcourt le laboratoire en étant projeté en avant ou en reculant au contraire par bonds successifs. Des convulsions généralisées surviennent, de l'écume sort de la bouche ; l'animal perd parfois ses urines et ses matières fécales. La dyspnée est intense, il n'y a pas de perte de connaissance. Souvent il

émet, au début de chaque convulsion, un cri rauque et prolongé. Dans l'intervalle des convulsions, l'animal reste tranquille, mais il présente une vive hyperexcitabilité, et le pincement de la peau peut déterminer à nouveau des phénomènes convulsifs. Lorsque la dose d'essence de tanaïsie est suffisante, les convulsions se terminent par une phase comateuse. Ces symptômes cliniques avaient été décrits en 1887 par Peyraud (1) chez le lapin, sous le nom de simili-rage ou rage tanacétique, parce qu'on y retrouvait, comme dans la rage, de l'opisthotonos, de la salivation, le cri rauque et parfois une tendance à mordre, mais à vrai dire, nous n'avons guère trouvé de différences entre les symptômes déterminés par la tanaïsie et les autres essences que nous avons expérimentées chez le lapin : la sauge et l'hysope, aussi rapporterons-nous ces expériences dans le même chapitre.

Il était intéressant de chercher à préciser l'action de ces substances convulsivantes sur le système nerveux central.

La physiologie, comme nous le verrons d'après des expériences fort intéressantes, mais indirectes, avait soupçonné la localisation bulbaire de ces toxiques, mais jusqu'ici, pas plus la physiologie que la chimie biologique n'avaient, à elles seules, réussi à trouver le toxique introduit dans l'organisme au niveau des points où il a agi. Dans une série d'expériences, nous avons été assez heureux pour montrer que le toxique essence se localise sur le système nerveux central et spécialement sur le bulbe, et que le système ner-

(1) PEYRAUD. Recherches sur les effets biologiques de l'essence de tanaïsie, de la rage tanacétique ou simili-rage. *C. R.*, 1887. T. II, p. 525.

veux de ces animaux intoxiqués, reporté sur un autre animal, le cobaye, détermine chez lui des phénomènes convulsifs analogues.

Voici la technique que nous avons suivie :

On inocule à des lapins une dose variable d'essence de tanaisie, de sauge ou d'hysope afin de déterminer chez eux les phénomènes convulsifs. Puis, l'animal étant mort ou sacrifié par saignée, on prend ses différents organes, et après les avoir lavés dans de l'eau salée stérilisée à 7 p.1000, on les broie dans un verre stérilisé et on les injecte à la dose de 0 cmc. 2 ou 0 cmc. 15 sous la dure-mère des cobayes. On peut, dans ces conditions, observer chez certains de ces cobayes, après une incubation variant de 6 à 10 heures, des phénomènes convulsifs généralisés et subintrants qui se produisent d'une façon presque continue jusqu'à la mort dans le coma avec hypothermie. Or, si l'on consulte le tableau de ces expériences, on constate que le *bulbe seul* a donné des résultats positifs constants. Le cerveau, puis la moelle, ont donné des résultats positifs moins fréquents mais qui s'observent néanmoins lorsque la dose d'essence injectée au lapin est suffisamment élevée. Les viscères, le foie, le rein (les capsules surrénales une fois), le sérum ont donné des résultats le plus souvent négatifs. Dans beaucoup de ces expériences, les animaux inoculés ont pu être suivis heure par heure jusqu'à la mort, et des convulsions, dans ce cas, ont presque toujours été notées à partir de la sixième ou de la dixième heure, parfois dès la quatrième heure. Chez les autres cobayes, la mort survint au milieu de la nuit, et les convulsions n'ont pu être observées.

Dans six expériences — I, III, IV, V, VI, VII — on a laissé mourir le lapin de convulsions et l'on peut constater que des résultats positifs ont pu être obtenus avec le bulbe, le cerveau ou la moelle : 6 fois sur 6 pour le bulbe ; dans les expériences I et VI, deux cobayes ont été inoculés qui ont évolué de façon absolument parallèle ; 4 fois sur 6 avec le cerveau, 2 fois sur 6 seulement avec la moelle. Dans les expériences VIII et IX (1), nous avons essayé de préciser encore mieux le lieu de fixation de l'essence injectée. Deux animaux ont reçu en injection intra-veineuse la dose de 0 cmc. 5 et de 0 cmc. 4 d'essence de tanaïsie, puis ont été sacrifiés par saignée, 8 minutes dans le premier cas, et 10 minutes dans le deuxième cas, après l'injection d'essence alors qu'ils présentaient des convulsions généralisées intenses. Dans ces conditions, le bulbe seul fut encore positif 3 fois sur 3 inoculations, l'écorce cérébrale fut négative dans 2 cas sur 2, le cervelet ne tua qu'un cobaye sur deux, les centres gris cérébraux injectés une fois donnèrent un résultat négatif. Cette série d'expériences démontre l'action élective des essences sur le système nerveux et spécialement sur la *région du bulbe*.

Critique des expériences

Pour que ces expériences fussent valables, il fallait montrer :

1^o Que les organes du lapin, et spécialement le système

(1) Expériences du tableau XXXII, p. 150, et du tableau XXXIII, p. 152.

TABLEAU XXXII

Fixation des essences de tanaïsie, de sauge et d'hysope sur le système nerveux du lapin

LAPINS	DOSE d'essence injectée et résultats.	Résultats obtenus par inoculation intra-crânienne de la pulpe des organes du lapin intoxiqué à des cobayes neufs					
		Bulbe	Cerveau	Cervelet	Moëlle	Foie	Rein
1	1,2 tan. Mort en 1 h. 1/2	Mort en 6 h. 10'	Mort dans la nuit		Mort en 24 h.	intact	
3	0,4 tanaïsie Mort en 1 heure.	Mort dans la nuit	Mort dans la nuit		++ 0	intact	
4	0,5 tanaïsie Mort en 1 h. 1/2	Mort dans la nuit	inf. loc.		Mort dans la nuit		intact
9	0,4 tanaïsie Saignée ap. 10 min.	Mort ++ + Mort	intact	intact			
10	0,25 tanaïsie Saignée ap. 2 min. 1/2	intact intact	intact	intact	intact		
5	1,3 sauge Mort en 10 min.	Mort dans la nuit	Mort dans la nuit		intact		
6	0,75 sauge Mort en 1 h. 40	Mort Mort	++ Mort		intact	intact	intact
7	0,7 hysope Mort en 1/2 heure.	Mort	++ Mort		intact	Mort en 6 h.	

Mort indique le nombre de cobayes inoculés qui sont morts.

+ indique que le cobaye a été malade.

La plupart des cobayes (expériences 1, 9, 6 et 7) ont eu des crises convulsives constatées.

nerveux inoculé en injections intra-crâniennes aux cobayes, fussent inoffensives.

2° Que l'inoculation intra-crânienne du cerveau de lapin intoxiqué avait produit chez nos cobayes une intoxication provenant bien de l'action des essences.

Il est facile de répondre à ces deux questions par deux séries de recherches de contrôle :

1° L'inoculation intra-crânienne de bulbe, de viscères ou de substance nerveuse broyée de lapin est inoffensive pour le cobaye. Les 23 cobayes inoculés avec le système nerveux de lapins et d'autres, inoculés avec du foie, du rein, etc., constituent une série d'animaux témoins qui sont tous restés intacts. On peut ajouter, comme nouvelle preuve de l'inocuité de cette technique, des faits négatifs observés avec le lapin N° X. Inoculé avec une dose insuffisante d'essence de tanaïsie (0 cme. 25), le lapin fut sacrifié 2 min. 1/2 seulement après l'injection par saignée. Or, son système nerveux n'avait pas eu le temps d'être suffisamment imprégné de toxique pour tuer les cobayes inoculés ; les 5 cobayes qui ont reçu son système nerveux en injections intra-crâniennes *sont restés bien portants*.

Cette expérience négative est du plus grand intérêt ; elle montre qu'il faut introduire une quantité suffisante d'essence chez le lapin en expérience pour que certaines régions de son système nerveux soient capables de déterminer une intoxication chez les cobayes.

Si la dose d'essence injectée au lapin est insuffisante, et si on sacrifie l'animal sans donner le temps à l'essence de se fixer électivement sur les cellules nerveuses, l'injection du bulbe et des autres parties du système nerveux est

TABLEAU XXXIII

Expériences précisant le mécanisme de la fixation de l'essence de tanaïse sur le système nerveux

TEMPS après injection intra-crân. au cob.	Lapin VIII reçoit en injection intra-veineuse 0,5 d'essence de tanaï- sie, sacrifié par saignée 8 min. après l'injection.				Expérience de contrôle <i>in vitro</i> avec cerv. de cob. add. d'ess. de tanaïse.	
	Noyaux centraux	Ecorce	Cervelet	Bulbe	1/2 cerveau V gouttes d'ess.	de cobaye 3 gouttes d'ess.
30 min.	0	0	0	0	0	0
1 h.	0	0	0	quelques secousses	quelques secousses	0
2 h.	0	0	0			un peu malade.
6 h.	0	0	0	convulsions épileptiformes	convulsions épileptiformes	
9 h.	0	0	0	T = 36,9	T = 37,5	
9 et 10 h.	0	0	0	Mort	Mort	
27 h.	0	0	convulsions et mort			0
21 h.	0	0				0

atoxique pour le cobaye en injection intra-crânienne.

2° Dans la deuxième série d'expériences de contrôle, il fallait démontrer que les phénomènes toxiques constatés chez les cobayes inoculés avec le système nerveux des lapins intoxiqués par les essences étaient bien dus à l'essence introduite.

Il existe, en effet, une différence dans l'évolution des symptômes d'intoxication chez un cobaye qui a reçu une injection intra-crânienne d'essence et celui qui a reçu une injection intra-crânienne de cerveau de lapin intoxiqué par cette même essence. Chez le premier cobaye, des convulsions se produisent en 10 à 15 secondes ; chez le deuxième, elles ne se révèlent qu'après une incubation de une à six heures, variable suivant la dose d'essence injectée au lapin et suivant la dose de cerveau toxique injectée au cobaye.

La marche des symptômes observés chez les cobayes inoculés avec le mélange réalisé *in vivo* (bulbe) et le cobaye inoculé avec le mélange réalisé *in vitro* (1/2 cerveau et 5 gouttes d'essence) fut absolument parallèle. Ensemble ils furent mal à l'aise à partir de 60 minutes, les convulsions ne survinrent pour tous les deux qu'à la sixième heure, elles continuèrent jusqu'à la dixième heure et les deux cobayes moururent en même temps dans le coma avec hypothermie. Les cobayes inoculés avec les noyaux centraux et l'écorce restèrent intacts ; le cobaye inoculé avec le cervelet mourut avec des convulsions à la 17^e heure ; quant au deuxième cobaye témoin, inoculé avec le mélange *in vitro* de 1/2 cerveau de cobaye et 3 gouttes d'essence, il fut un peu malade durant 6 heures et se rétablit ensuite.

Ainsi donc il était démontré que les mélanges *in vivo* et

in vitro de cerveau et d'essence, ont même action sur le cobaye au point de vue incubation et symptomatologie ; la différence entre l'injection intra-cérébrale d'essence et une injection de cerveau toxique se comprend facilement. Dans le premier cas, l'essence est immédiatement fixée par les cellules cérébrales ; dans le deuxième cas, le retard de l'incubation peut s'expliquer par le fait que le toxique fixé sur le système nerveux a donné naissance à un corps nouveau moins nocif, ou parce que l'organisme a besoin d'un certain temps pour absorber le toxique fixé.

Ces expériences de fixation éclairent les expériences antérieures réalisées par les physiologistes. On est généralement d'accord, dit Lalou (1), pour considérer la corticalité cérébrale comme n'ayant pas une influence marquée sur l'apparition des attaques dans les intoxications par les essences. Magnan (2) avait autrefois provoqué les attaques absinthiques chez les pigeons et des cobayes auxquels il avait préalablement enlevé les hémisphères cérébraux. Cadéac et Meunier (3), ayant refait sur le chien les expériences de Magnan, ont obtenu des résultats identiques ; bien plus, en sectionnant la moelle au-dessous du bulbe chez des chiens auxquels il pratiquait la respiration artificielle, et en injectant de l'essence de sauge et d'hysope dans la saphène, ils ont constaté que seuls les muscles de la face se contractaient et manifestaient des signes d'intoxication absinthique. Ils

(1) LALOU. *Contribution à l'étude de l'essence d'absinthe et de quelques autres essences*. Paris, Naud, éd., 1903, 247 pages.

(2) MAGNAN. Cité par CADÉAC et MEUNIER.

(3) CADÉAC et MEUNIER. *Contribution à l'étude de l'alcoolisme*. Loc. cit.

conclurent que l'explosion épileptique est exclusivement d'origine bulbaire et que la moelle ne fait que la propager.

Les expériences de Lalou et de Victor Henri (1) ont confirmé ces faits ; « la section de la moelle étant pratiquée au niveau de la 7^e cervicale, les muscles antérieurs seuls ont été animés de mouvements convulsifs pendant l'attaque ». Robert Bryce (2) a essayé de préciser le rôle du cervelet, mais ses résultats seraient peu démonstratifs, d'après M. Pouchet.

En somme, les résultats des physiologistes et les nôtres sont d'accord pour démontrer que l'écorce cérébrale et la moelle ne sont pas nécessaires pour la production de crises convulsives par les essences et que le bulbe réagit par des convulsions à des doses insuffisantes pour que l'écorce et la moelle puissent entrer en activité.

Il est d'ailleurs incontestable que lorsqu'on injecte des doses élevées d'essence, il se produit une diffusion du corps toxique sur l'ensemble du système nerveux et des viscères.

(1) LALOU et VICTOR HENRI. In LALOU, p. 118.

(2) ROBERT BRYCE. Cité par LALOU.

CHAPITRE II

FIXATION DES ALCALOÏDES SUR LE SYSTÈME NERVEUX

Parmi les poisons exogènes, les alcaloïdes forment un groupe dont l'action est des plus intéressantes à étudier, par les quantités minimales de substance nécessaire pour déterminer des modifications physiologiques extrêmement marquées. Il n'est guère de poison dont l'affinité pour certains groupes cellulaires ne se montre avec autant d'éclat, et leur étude devait, semble-t-il dès l'abord, en être des plus fructueuses au point de vue qui nous intéresse. Il n'existe cependant que peu d'expériences sur le sujet ; leur action a toujours été étudiée par des expériences indirectes de physiologie, et sauf le cas très particulier des analyses médico-légales, on n'a que peu ou pas tenté de rechercher l'alcaloïde introduit au point où il semblait s'être électivement fixé.

Guidés par l'expérience de Wassermann et Takaki, les auteurs ont plutôt recherché la manière dont se comportent *in vitro* certains alcaloïdes avec les divers tissus.

A. Gy (1), dans sa thèse sur l'intoxication tabagique, déclare qu'il a pu retarder chez des souris, des signes d'empoisonnement par la nicotine, en la mélangeant avec des doses variables de substance nerveuse de lapin ; il mettait ainsi en évidence un phénomène de neutralisation de la nicotine par le tissu nerveux. C'est surtout la strychnine qui a fait l'objet de nombreuses recherches. Au lendemain de la découverte de Wassermann et Takaki, Widal et Nobecourt (2) démontraient l'action antitoxique des centres nerveux et à un plus faible degré du tissu hépatique pour la strychnine et la morphine. Ces propriétés antitoxiques ne seraient d'ailleurs pas spéciales au système nerveux, ni au foie comme tendraient à le démontrer les recherches de Czytlarz et Donath (3), de Carrara (4) avec le tissu musculaire, de Ottolenghi (5) avec le sérum sanguin. Langmann et Meltzer (6) doutent du pouvoir antitoxique des muscles ; Brouardel et Thoinot (7) pensent aussi que toute une série

(1) A. GY. Le Tabagisme. *Thèse*, Paris 1909, Steinheil.

(2) WIDAL et NOBECOURT. Recherches sur l'action antitoxique des centres nerveux par la strychnine et la morphine. *Société Médicale des Hôpitaux*, 25 février 1898, p. 182.

(3) CZYTLARZ und DONATH ein beitrage zur lehre von der entgiftung cent. fur inn. *Med. Bd.*, 21. N° 13, 31 mars 1900, p. 321.

(4) CARRARA. Cité par TORATA SANO.

(5) OTTOLENGHI. Azione del Siero sulla Tos. della stric. *Rif. Med.*, 1897.

(6) LANGMANN et MELTZER. Wird Strych. Durch Lebend. Thier. Gewebe ent Giftet. *Centr. fur. inn. Méd. Bd.* 21, n° 37, 15 septembre 1900, pp. 929-934.

(7) BROUARDEL et THOINOT. Note sur le mécanisme antitoxique vis-à-vis de la strychnine de la pulpe nerveuse et diverses autres substances. *Société Médicale des Hôpitaux*, 1898, 25 mars, pp. 276-283.

de substances réduites en poudre, le cerveau, le foie, le talc, les épinards possèdent des propriétés antitoxiques à peu près équivalentes, qui résultent de la fixation de l'alcaloïde sur la substance étudiée.

Ces recherches sur les alcaloïdes méritaient donc d'être reprises et précisées.

Dans une première série d'expériences, il fallait rechercher si les symptômes nerveux du strychnisme étaient bien dus à une affinité spéciale de la strychnine pour le tissu nerveux. Pour cela, on pouvait opérer *in vivo* ou *in vitro*. On pouvait par exemple tuer un animal par la strychnine, puis rechercher le poison dans les tissus par les méthodes chimiques, ou bien inoculer les tissus ou leurs extraits aqueux à des animaux sensibles ; on pouvait encore essayer de rechercher la strychnine sur des coupes de tissu de l'animal intoxiqué, grâce à des colorants spéciaux ; toutes ces expériences destinées à la mise en évidence dans le tissu nerveux des animaux morts de strychnisme des traces de l'alcaloïde sont le plus souvent négatives, à cause des doses minimales qui suffisent à déterminer la mort et aussi à cause des propriétés antitoxiques du tissu nerveux qui masque la faible quantité de poison fixé.

La démonstration *in vitro* de cette action fixatrice du tissu nerveux est au contraire des plus faciles. Il suffit de mettre en contact pendant 12 heures de la pulpe nerveuse broyée finement dans une solution de strychnine à 1/2 milligramme par centimètre cube, de la laver ensuite pendant 12 heures dans de l'eau stérilisée à 7 p. 1000 avec plusieurs centrifugations successives. L'inoculation de 0 cmc. 1 à 0 cmc. 2 de cette pulpe nerveuse toxique dans la cavité

péritonéale des grenouilles détermine du strychnisme généralisé, mortel en 40 minutes à 1 h. 1/2 suivant les doses. Les tableaux XXXIV, XXXV, XXXVI et XXXVII démontrent ce pouvoir fixateur du tissu nerveux vis-à-vis de la strychnine.

TABLEAU XXXIV

Expérience montrant que la substance nerveuse de cheval mise en contact avec une solution de strychnine à 1/2 milligramme par centimètre cube, et injectée à des grenouilles à la dose de 35 centimètres cubes après lavages durant 24 heures et 5 centrifugations successives, détermine du strychnisme.

TEMPS après l'injection de la substance nerveuse toxique.	Grenouille injectée avec les cornes antérieures	Grenouille injectée avec les cornes postérieures	Grenouille injectée avec les noyaux centraux du cerveau.
10 minutes	0	0	0
30 minutes	0	0	0
40 minutes	0	0	0
1 heure	Strychnisme in- tense et mort.	Strychnisme lé- ger. Tétanos et mort.	0
1 h. 1/4			0
1 h. 1/2.			0
1 h. 35			Tétanos et mort.

Ce tableau montre les propriétés fixatrices du tissu nerveux en injection vis-à-vis de la strychnine. La dose de substance nerveuse injectée est élevée ; néanmoins, on observe que la grenouille injectée avec la substance des noyaux centraux est morte 35 minutes après celle qui a été infectée avec les cornes antérieures.

En injectant aux grenouilles de très petites doses de substance nerveuse toxique de façon à obtenir une intoxication lente et légère, on peut constater, en outre, que la substance blanche médullaire ou cérébrale, puis la substance grise

TABLEAU XXXV

Expérience montrant que différentes parties du système nerveux ayant macéré dans une solution de strychnine à 1/2 milligramme par centimètre cube, durant 16 heures, à 0°, puis ayant subi des lavages et centrifugations pendant 8 heures, injectées à des grenouilles à la dose de 0,2 dans la cavité péritonéale, déterminent du strychnisme en un temps variable suivant la région du système nerveux d'où elles proviennent.

TEMPS après l'injec- tion de la substance nerveuse toxique.	Couches optiques	Protubérance	Substance blanche médullaire.	Cornes antérieures.	Cornes postérieures.	Écorce cérébrale.
15 min.	0	0	0	0	0	0
30 min.	0	0	0	0	0	0
40 min.	0	0	0	0	0	0
60 min.	0	0	légère excitabilité strychnisme	légère excitabilité légère	légère excitabilité légère	légère excitabilité
80 min.	0	0	spontané strychnisme	excitabilité strychnisme intense	excitabilité strychnisme intense	strychnisme Mort
1 h. 1/2	0	0	spontané strychnisme	légère excitabilité strychnisme	légère excitabilité strychnisme	strychnisme Mort
2 h.	0	légère excitabilité	spontané strychnisme	intense Mort	intense Mort	strychnisme Mort
3 h.	0	0	spontané strychnisme	intense Mort	intense Mort	strychnisme Mort
4 h.	0	0	0	0	0	0

Ce tableau montre que la substance grise des cornes antérieures et postérieures, ainsi que l'écorce cérébrale avec la substance sous-jacente fixent bien la strychnine, alors que la substance grise des noyaux du pont, et surtout de la couche optique, ne la fixent que peu ou pas. Les grenouilles étaient de grosseurs analogues ; celles des 1^{re} et 2^e colonnes n'étaient pas réfractaires, car dans des expériences ultérieures, elles sont mortes de strychnisme. Le système nerveux en expérience provenait d'un cheval autopsié immédiatement après la mort, comme dans les expériences des tableaux XXXIV, XXXVI et XXXVII.

TABLEAU XXXVI

Expérience montrant que la substance grise des cornes antérieures, mise en contact avec la même solution de strychnine que les cornes postérieures (1/2 milligramme par centimètre cube) et injectée à des grenouilles de même grosseur, à la même dose, donne du strychnisme plus vite que les cornes postérieures.

Temps après l'injection	Cornes antérieures	Cornes postérieures
30 minutes	0	0
40 minutes	strychnisme	0
60 minutes	—	0
1 h. 20	mort	0
1 h. 30		0
1 h. 45		strychnisme
2 h.		mort

médullaire sont les éléments les plus fixateurs (tableaux XXXV et XXXVII). Les noyaux centraux du cerveau sont, par contre, très peu fixateurs, même après injection de forte dose de substance nerveuse toxique (tableau XXXVII) on observe une différence dans la toxicité comparée de la substance grise médullaire et thalamique. Par contre, il nous a été moins facile de faire une différenciation exacte entre les cornes antérieures et postérieures ; il faut en effet un râclage très soigneux pour séparer exactement les deux zones et ne pas y ajouter de faisceaux blancs. Cependant, les tableaux XXXIV, XXXVI et XXXVII mon-

trent qu'en général les grenouilles injectées avec la substance grise des cornes antérieures toxiques meurent plus vite que celles injectées avec les cornes postérieures ; les cornes antérieures sont donc plus fixatrices que les cornes postérieures.

Ces faits de fixation de la strychnine sont contrôlés par les expériences de Torata Sano (1) sur le pouvoir adsorbant du tissu nerveux vis-à-vis du même alcaloïde ; ces deux groupes de faits se confirment et se complètent.

Torata Sano place les fragments de tissu nerveux à étudier, et finement broyés dans une capsule de porcelaine avec 15 gouttes d'eau salée à 7 p. 1000 ; il les laisse au contact pendant 20 heures, il passe ensuite le tout sur de l'ouate, ajoute 2 gouttes et injecte le filtrat dans le sac lymphatique d'une grenouille ; au bout de quelques minutes se déclare du strychnisme d'autant plus intense que le tissu nerveux étudié est moins adsorbant. En opérant ainsi avec de la moelle de chien, de lapin, de bœuf, d'homme, de cheval et de chat, il obtint des résultats analogues.

Torata Sano put constater ainsi que la substance blanche de la moelle est plus adsorbante que la substance grise et que les cornes antérieures le sont plus que les cornes postérieures. En opérant avec la substance grise des différentes zones de l'écorce, il put s'assurer du fait que la région rolan-

(1) TORATA SANO. 1^{er} Mémoire. Ueber die Entgiftung Von Strychnin und Kokain durch das Rückenmark. *Arc. für die Gesamte Physiologie*, 120, 1907, pp. 367-399. 2^e Mémoire. Ueber das Entgiftende Vermögen ein zel. Gehirn abschnitte Gegenuber dem Strychnin *Ibid.*, 124, 1908, pp. 369-380. 3^e Mémoire. Ein Beitrag zur Kenntniss der Strychnin und Koffeinwirkung. *Ibid.*, pp. 381-391.

TABLEAU XXXVII

Expérience montrant que la substance nerveuse prélevée dans différentes parties du système nerveux, mise en contact avec de la strychnine (solution à 1/2 milligramme par centimètre cube) durant 16 heures, à 0°, puis lavée 12 heures, donne du strychnisme à des grenouilles, à la dose de 0,12 en injection intra-péritonéale.

TEMPS après l'injection	SUB- STANCE blanche de la moëlle	Cornes anté- rieures	Cornes posté- rieures	Ecorce cérébrale région frontale	Ecorce occipitale	Couche optique	CERVELET	CENTRE ovale
45 minutes	0	0	0	0	0	0	0	0
1 h. 45	0	0	0	0	0	0	0	0
2 h. 45	strychn.	strychn.	0	0	0	0	0	0
3 h. 4 1/4	—	—	0	0	0	0	0	0
3 h. 1/2	—	—	0	0	0	0	0	0
3 h. 45	—	—	0	0	0	0	0	0
4 h. 15	—	—	0	0	0	0	strychn.	strychn.
5 h. 15	mort	—	0	0	0	0	0	—
lendemain		0	0	0	0	0	0	0

Ce tableau montre, en outre, qu'avec une faible dose de substance nerveuse toxique, on peut observer des différences dans l'affinité de diverses régions du système nerveux pour la strychnine, ce sont ici la substance blanche de la moëlle, puis les cornes antérieures et la substance blanche du cerveau qui se sont montrées les plus toxiques.

dique est plus absorbante que les autres zones du cortex. La lecture des mémoires de Torata Sano montre que ces expériences délicates ont été conduites avec soin et la multiplicité des tableaux semble éliminer les causes d'erreur. Nous avons reproduit ci-dessous trois de ses tableaux les plus instructifs. (Tableaux XXXVIII, XXXIX et XL.

TABLEAU XXXVIII

Expérience faite parallèlement avec la substance blanche et la substance grise de la moelle de l'homme. Mise en contact pendant 24 heures de 0,7 de substance nerveuse avec 0,0002 de strychnine. Injection du filtrat à 2 grenouilles de 30 grammes.

Temps	Substance grise	Substance blanche
10 minutes	légère excitation	0
20 minutes	—	légère excitabilité
30 minutes	Tétanos	—
40 minutes	—	—
50 minutes	—	—
60 minutes	—	—
2 heures	—	—
3 heures	—	—
4 heures	—	—
5 heures	—	—

Cette expérience, répétée avec de la moelle de lapin, de chat, de bœuf, de chien, prouve que la substance blanche a absorbé plus de strychnine que la substance grise.

Critique des expériences.

Une objection qui se présente à l'esprit est que si la strychnine se fixe ainsi différemment sur la substance blanche ou la substance grise des cornes antérieures et postérieures, c'est qu'il s'agit d'une propriété banale de certains

TABLEAU XXXIX

Expérience faite parallèlement avec la substance grise des cornes antérieures et postérieures. Mise en contact 24 heures de 0,65 de substance nerveuse avec 0,00019 de strychnine. Injection du filtrat à deux grenouilles.

Temps	Substance grise des cornes antérieures	Substance grise des cornes postérieures
10 minutes	0	légère excitabilité
20 minutes	0	—
40 minutes	0	Tétanos
50 minutes	0	—
1 heure	Très légère excitabilité provoquée	—
2 heures	—	—
3 heures	—	—
4 heures	—	Tétanos plus faible
5 heures	—	—
6 heures	—	Tétanos spontané disparu mais réagit encore aux excitations.

Cette expérience, répétée par Torata Sano, avec des résultats identiques sur la moelle de chat, de bœuf et de chien, prouve que la substance grise des cornes antérieures a plus absorbé de strychnine que celle des cornes postérieures.

tissus à absorber plus ou moins les substances toxiques ou colorantes les plus diverses. Torata Sano a répondu à cette objection en montrant par des expériences analogues que la *cocaïne* par exemple est absorbée d'une façon plus énergique par la substance blanche que par la substance grise du névraxe, et beaucoup plus par la substance grise des cornes postérieures que par la substance grise des cornes antérieures.

TABLEAU XL

Expérience faite parallèlement avec la substance grise des régions motrices du cortex et de la scissure calcarine et du cuneus. Mise en contact de 2 grammes de substance grise humaine avec 0,00017 de strychnine et injection du filtrat à deux grenouilles.

TEMPS	ECORCE	ECORCE
	de la zone motrice	de la zone du cuneus
5 minutes	0	0
15 minutes	0	légère excitation
20 minutes	0	—
30 minutes	légère excitation	excitation très forte
1 heure	—	Tétanos
2 heures	excitabilité légère	—
5 heures	—	—
21 heures	—	excitabilité encore nette.

Ce tableau a été légèrement simplifié.

rieures ; cette affinité des alcaloïdes pour certains groupes cellulaires du système nerveux est donc en partie élective et spécifique.

Rôle des substances constituant les du tissu nerveux et des lipoides dans l'adsorption et l'action des alcaloïdes. — Torata Sano s'étant demandé à quelle substance était due cette propriété adsorbante du tissu nerveux, refit les expériences parallèles avec de la substance nerveuse chauffée à 100° et obtint les mêmes résultats ; cette propriété est donc thermostable et n'est pas due à un ferment. De plus, elle n'est pas contenue dans l'extrait éthéré, car la substance nerveuse débarrassée de ses lipoides par l'éther continue à adsorber de la strychnine ; cependant des expériences de

de Waele (1) montrent que l'addition d'une faible quantité de substance lipide à un alcaloïde facilite et active l'intoxication (strychnine, conine, cocaïne et brucine), ce qui tendrait à montrer que les lipoides jouent quelque rôle dans l'action des alcaloïdes sur le tissu nerveux.

De ces quelques faits sur la fixation des alcaloïdes sur le système nerveux, que peut-on conclure? Autrefois l'on pensait que les convulsivants, et en particulier la strychnine, agissait non sur le cerveau mais sur les centres vasomoteurs et que les convulsions se produisaient à la suite d'une vaso-constriction cérébrale. Déjà en 1875, Vulpian protestait contre cette hypothèse et pensait que la strychnine provoquait une modification des cellules nerveuses. On peut maintenant apporter des faits précis : les physiologistes avaient montré que la strychnine est un convulsivant cérébro-spinal à la fois cortical, bulbaire et médullaire. La biochimie précise et montre qu'elle est un poison des cellules motrices et de la myéline. Aux différenciations *physiologiques* et *morphologiques* des groupes cellulaires, on peut en ajouter une troisième, la différenciation *chimique*.

L'ensemble de ces différenciations physiologique, morphologique et chimique est caractéristique d'un groupe de cellules et rend compte des réponses variables par lesquelles chaque groupe réagit vis-à-vis d'un poison déterminé.

(1) DE WAELE. Du rôle des lécithines dans l'adsorption et l'action des alcaloïdes. *Zeits. für Immun.* 1909, pp. 504-511.

AUTO-INTOXICATIONS

URÉMIE

Cliniquement on sait la fréquence des accidents nerveux dans l'urémie aiguë ou chronique. Ils constituent même l'un des caractères les plus importants de l'insuffisance rénale, en particulier dans la néphrite atrophique lente, urémie azotémique de Widal. Il est admis que, en dehors de l'œdème, certains de ces accidents nerveux ont pour cause la rétention de produits toxiques.

Par suite de l'insuffisance d'élimination rénale, les substances toxiques sont fixées dans l'intimité des tissus et déterminent l'éclosion des accidents qui font partie du syndrome urémique. Il était donc intéressant de rechercher si le tissu nerveux, qui paraît cliniquement si sensible aux poisons urémiques, ne fixait pas plus facilement ces poisons que les autres tissus, et s'il n'y avait pas à son niveau fixation avec accumulation élective de produits toxiques.

Depuis les recherches de Bouchard (1), on sait que l'urine

(1) BOUCHARD. Leçons sur les auto-intoxications, 1887, Paris.

normale contient à côté de l'urée, substance peu ou pas toxique, une série de poisons à propriétés très diverses : narcotique, convulsivante (minérale et organique), sialogène, myotique et hypothermisante. Pour M. Bouchard c'est la rétention de ces divers poisons qui produit pour la plus grande part l'auto-intoxication urémique ; il ajoute lui-même que l'urémie n'est pas une intoxication par l'urine mais par ce qui doit devenir de l'urine, car les accidents de la rétention des matériaux de l'urine ne sont pas ceux de l'urémie.

Malgré ces réserves, il était intéressant de rechercher si les poisons de l'urine se fixent et s'accumulent sur le système nerveux. Nous avons choisi, pour ces expériences, le cobaye, dont Lesné, dans sa thèse, a montré la sensibilité pour les poisons urinaires.

Notre technique a été identique à celle suivie dans les expériences précédentes sur les essences.

1° Nous avons d'abord étudié l'ensemble des poisons de l'urine.

Pour ne pas injecter une trop grande quantité de liquide nous concentrons de l'urine normale recueillie aseptiquement, dans le vide ou à 60°, jusqu'à 1/25 de son volume primitif.

L'injection de ce liquide détermine chez le lapin, par voie intra-veineuse, de la dyspnée de plus en plus intense, de la somnolence, le coma et la mort ; l'animal présente parfois quelques soubresauts, mais n'a pas de convulsions nettes. Or l'injection sous-dure méridienne de système nerveux broyé de ces lapins à des cobayes neufs, détermine la mort dans le

coma en 6 à 12 heures sans convulsions, en général. La lecture du tableau XLI (expériences 1, 2 et 3) montre que c'est l'écorce cérébrale qui est la plus toxique, puis viennent la moelle et les noyaux centraux; le bulbe a donné des résultats négatifs. A l'autopsie, on trouve de la congestion viscérale généralisée et les veines du cerveau sont très dilatées. Le sérum injecté à la dose de 0 cmc. 3 dans le cerveau d'un cobaye n'a déterminé aucun accident.

2° Dans une deuxième série d'expériences, nous avons essayé de dissocier l'action de ces substances toxiques.

Ayant fait agir de l'alcool sur l'extrait sec de 400 centimètres cubes d'urine, le résidu a été évaporé à sec puis dissous dans 10 centimètres cubes d'eau distillée. L'injection de cet extrait urinaire débarrassé des substances solubles dans l'alcool a déterminé chez le lapin par voie intra-veineuse de la dyspnée, du myosis et des convulsions (secousse des membres, raideur de la tête et cris). La mort est survenue en 1 à 5 minutes. Le système nerveux de ces lapins a été aussi toxique pour le cobaye que dans les expériences précédentes, mais le bulbe ici, a donné des résultats positifs (tableau XLI, exp. 4 et 5), ce fait doit être rapproché de l'existence de convulsions notées dans la symptomatologie de lapin en expérience. Ces substances convulsivantes, dont Bouchard a montré l'existence dans l'urine, sont en effet insolubles dans l'alcool et solubles dans l'eau; pour Bouchard, il en existe deux; une organique et une inorganique (la potasse); pour Lesne ce sont probablement des sels de potasse et d'ammoniaque.

Ces résultats positifs obtenus avec la région bulbaire

TABLEAU XLI

Expérience montrant que le système nerveux de lapins intoxiqués avec les poisons de l'urine est toxique pour le cobaye en injection intra-veineuse.

LAPINS (2 à 3 kilg.)	DOSE de liquide injecté et symptômes observés.	ÉCORCE cérébrale.	NOYAUX centraux.	CERVELET	BULBE	MOELLE	FOIE
1	1cmc. urine concentrée. Mort en 3 minutes.	0,15 Mort en 6 heures	Mort en 12 heures	0,15 intact	0,15, 0,2 intact	0,2 Mort en 12 heures	0,2 Mort en choc opératoire.
2	4cmc. urine concentrée. Mort en 15 minutes	0,2 Mort en 16 heures.	0,2 intact		Accident opératoire	0,2 Mort en 48 heures	0,2 intact
3	4cmc. urine concentrée. Mort en 10 minutes	Hém. droit, 0,15 Mém. gauche, 0,15 Morts en 20 h.	0,2 Mort en 12 heures		0,2 intact	0,2 Mort en 30 heures	
4	10cmc. extrait aqueux, préparé débarrassé des substances sol. dans l'alc. Con-vulsions.	0,2 Mort en 18 heures		0,2 Mort en 18 heures	0,2 Mort en 30 heures 0,45 très mal pendant 3 jours et guérit.	0,2 Mort en 8 heures	0,2 intact
5	5cmc. même extrait. Mort en 5 minutes. Con-vulsions.	0,2 Mort en 18 heures avec convulsions.			0,2 Mort en 18 heures avec convuls.		

dans les deux cas où les lapins ont été injectés avec des substances convulsivantes, sont à rapprocher des faits relatés plus haut sur les essences ; ils montrent à nouveau l'importance du bulbe en tant que foyer producteur des phénomènes convulsifs.

Ces expériences sont confirmées par les recherches d'Abelous et Bardier sur l'urohypotensine. Ces auteurs étudient depuis plusieurs années une substance retirée de l'urine où elle existe à la dose de 1 milligramme par litre, l'urohypotensine, amine complexe, précipitable par l'alcool, soluble dans l'eau. A la dose de 1 à 2 centigrammes, elle détermine chez le lapin toute une série de troubles qui sont analogues à ceux de l'auto-intoxication urémique. Cette substance manifeste une affinité élective pour le système nerveux qu'elle retient et fixe, disent-ils, comme la toxine tétanique. « On injecte à un lapin une forte dose d'urohypotensine, l'animal tombe sur le flanc ; sa respiration est ralentie, le myosis intense ; il est plongé dans une narcose très profonde ; au bout de 10 minutes, on le sacrifie en le saignant à blanc, on extrait le cerveau et on prend poids égal (9 et 10 grammes) de rein, de foie et de muscle ; on pulpe chacun de ces organes avec 30 centimètres cubes d'eau salée à 8 p. 1000 ; on chauffe les macérations pendant un quart d'heure à 56-58° et on filtre à plusieurs reprises pour avoir des extraits parfaitement limpides. On injecte par la veine marginale de l'oreille d'un lapin A, 20 centimètres cubes d'extrait cérébral. On

(1) ABELOUS et BARDIER. Urohypotensine et urémie, 16 juillet 1910 p. 121. *Société de Biologie*. T. 49, et Affinité de l'urohypotensine pour la substance cérébrale, le cerveau comme source principale de la substance anaphylactique. *Société de Biologie*, 9 juillet 1910, p. 68.

note du myosis et un léger degré de narcose, mais bientôt myosis et narcose disparaissent et, au bout de 15 minutes environ, l'animal est tout à fait remis ; de même à d'autres lapins B, C, D, E, on injecte la même dose de sérum, d'extrait de rein, de foie, et de muscle. Aucune de ces injections ne détermine du myosis, mais plutôt au contraire un léger degré de mydriase. Cette première série de faits nous montre donc que seul l'extrait de cerveau a provoqué du myosis. »

Le deuxième fait qui confirme le premier est que chez le lapin A, de l'expérience ci-dessus, l'injection, 20 minutes après la première, de 0 cmc. 034 d'urohypotensine, dose insuffisante pour amener la mort, amène immédiatement après l'injection des troubles graves, myosis, vertiges, dyspnée, tressaillements musculaires et la mort ; par contre, la même dose injectée au lapin qui avait reçu le sérum et le foie ne détermine aucun accident, et seul celui qui avait reçu l'extrait de muscle est malade environ une heure. Ces faits montrent que seul le cerveau retient et fixe l'urohypotensine.

Il eut été intéressant de rechercher si en clinique les malades morts d'urémie avaient un système nerveux plus toxique que normalement. Dans les deux cas où nous avons eu l'occasion de faire les inoculations de tissu nerveux d'urémiques à des cobayes, en injection intra-crânienne, nous avons été frappés de la très forte toxicité des produits étudiés ; les cobayes sont, dans une proportion de 80 p. 100, morts en 5 à 12 heures d'accidents convulsifs. Les faits ne nous ont cependant pas paru assez nombreux pour que nous ayons cru devoir déjà en tirer des conclusions plus précises. Mais il semble bien, de tout ce que nous ont appris ces expériences sur la fixation des poisons exogènes ou endogènes

sur le système nerveux, que les auto-intoxications de l'urémie et du diabète s'expliqueront dans une large mesure par une fixation de corps toxiques sur les tissus nerveux, peut-être par leur accumulation en certaines régions du névraxe. Il est permis de penser que, dans l'urémie par exemple, cette intoxication peut résulter d'un double processus, d'une intoxication locale, qui provient de la rétention des déchets cellulaires toxiques non éliminés, et d'une intoxication générale par les poisons charriés par le sang et venant des autres organes. C'est l'ensemble de ces poisons locaux et généraux, non éliminés par suite de l'insuffisance rénale, qui sont retenus, fixés et accumulés par le cerveau, et c'est cette accumulation dans le tissu nerveux qui explique certains des accidents de l'urémie. Peut-être dans cette accumulation de substances toxiques au niveau du tissu nerveux pourrait-on faire jouer un rôle à une sensibilisation locale du système nerveux ; cette hypothèse, démontrée en partie par les expériences d'Abelous et Bardier, sur l'urohypotensine, poison anaphylactisant à longue ou brève échéance, pourrait peut-être expliquer en partie le déchaînement si brutal des accidents urémiques que l'on observe si souvent en clinique. (1).

En tout cas, les expériences sur ce sujet méritent, croyons-nous, d'être reprises et complétées.

(1) Chez un malade atteint de coma, avec Cheynestokes, nous avons vu que le bulbe n'était pas toxique alors que l'écorce tuait le cobaye, ce fait concorde avec les théories pathogéniques actuelles et FRANÇOIS FRANCK, RICHTER, PACHON, STERN, PIC, MERKLEN et RABÉ, sur la physiologie pathologique du syndrome de Cheynestokes, d'origine plus corticale que bulbaire et résultant plus de la libération périodique des centres bulbaires que de leur intoxication spéciale.

ANAPHYLAXIE

Ainsi que Ch. Richet l'avait indiqué dès 1902, la symptomatologie presque exclusivement nerveuse de l'anaphylaxie résulte d'une fixation des poisons anaphylactiques sur les tissus nerveux. Les vomissements, l'ataxie du mouvement, les vertiges, le prurit, la dilatation pupillaire, les phénomènes paraplégiques, les convulsions, le coma, la cécité psychique, la paralysie des vaso-moteurs constituent un ensemble de phénomènes qui semblaient bien relever d'une intoxication du système nerveux central : les faits expérimentaux ont, depuis, confirmé entièrement ces prévisions.

Ch. Richet (1) a démontré le premier, en 1910, que l'injection d'extrait cérébral d'un chien sensibilisé à la crépitine ne détermine aucun accident chez un chien neuf, mais qu'il produit des phénomènes d'anaphylaxie grave ou mortelle, si on le mélange préalablement à une faible dose d'antigène.

Cette expérience a pu être répétée à plusieurs reprises

(1) CH. RICHTET. De l'anaphylaxie *in vitro* avec le tissu cérébral. *Société de Biologie*, 9 avril 1910, p. 602 et crépitine et actino-congestine. *Annales de l'Institut Pasteur*, 25 août 1910, n° 8, pp. 609-652.

avec un plein succès. Bien plus, il a pu, dans un cas, constater que « l'extrait cérébral d'un chien très anaphylactisé, précipité par l'alcool et repris par l'eau, donne un liquide qui, mélangé à de l'antigène *in vitro*, détermine de l'anaphylaxie. La toxogénine est donc fixée sur le système nerveux, et ne passe dans le sang que s'il y a surcharge du tissu nerveux en toxogénine, ce qui expliquerait l'irrégularité des résultats obtenus dans la production d'anaphylaxie passive ou *in vitro*, avec le sérum sanguin.

M. Belin (1), de Tours, a confirmé ces faits en étudiant l'anaphylaxie héréditaire. Il a constaté tout d'abord que le cerveau des petits cobayes, nés de mère sensibilisée par du sérum de bœuf ou d'âne, n'est pas toxique pour le cobaye neuf en injection intra-crânienne, mais qu'il devient extrêmement nocif si on ajoute *in vitro* un peu du sérum de bœuf ou d'âne qui a sensibilisé la mère.

Enfin, Achard et Flandin (1) ont montré que le tissu nerveux et surtout le bulbe des cobayes ayant succombé au choc anaphylactique, étaient toxiques pour un animal neuf. Nous-même, avec Ch. Richet fils et Fr. Saint-Girons, avons pu constater la toxicité du bulbe d'un cobaye mort de choc anaphylactique dans une expérience sur l'anaphylaxie lactée alimentaire. Dans la plupart de ces expériences, les auteurs ont d'ailleurs fait des expériences de contrôle, avec le foie, les capsules surrénales, le corps thyroïde et ils ont vu que l'extrait de ces organes mêlé à l'antigène ne détermine

(1) BELIN. Hérédité de l'anaphylaxie sérique. *Société de Biologie*, 28 mai 1910, p. 906.

(2) ACHARD et FLANDIN. Toxicité des centres nerveux pendant le choc anaphylactique. *Société de Biologie*, 16 juillet 1910, p. 133.

pas d'anaphylaxie. De ces faits, il faut rapprocher ceux que MM. Abelous et Bardier ont observé dans leurs expériences sur l'urohypotensine, poison anaphylactisant à longue ou brève échéance et qui se fixe électivement sur les terrains nerveux.

Cette fixation des poisons de l'anaphylaxie sur les cellules nerveuses explique bien encore la moindre gravité du shock anaphylactique chez l'animal anesthésié : la rencontre de l'antigène et de la toxogénine a bien lieu, mais sous l'influence de la narcose, les cellules nerveuses sont moins sensibles et « l'animal se réveille vacciné ».

PATHOGÉNIE DES PHÉNOMÈNES DE FIXATION DES TOXINES SUR LE TISSU NERVEUX

Nos expériences ont montré que la substance cérébrale et certains de ses constituants chimiques avaient une affinité élective pour des toxines, qu'ils les fixaient et que ces combinaisons présentaient des propriétés variables suivant la toxine et suivant les éléments de la cellule qui l'avaient fixée.

Ces expériences sur la fixation des poisons sur le tissu nerveux ne constituent pas, en biologie, un fait isolé ; elles se relient, pour la plupart, à toute une série d'expériences faites en ces dernières années sur les phénomènes d'adsorption.

Un exposé forcément trop court nous éclairera d'un jour tout nouveau l'action des toxines sur le tissu nerveux, et de l'antitoxine sur la toxine déjà fixée sur les éléments cellulaires. L'adsorption permettra de comprendre des faits biologiques qu'on ne fait actuellement que commencer à entre-

voir. A ce point de vue, le beau mémoire de Gengou (1) sur l'adhésion moléculaire et son intervention dans divers phénomènes biologiques auquel nous ferons de larges emprunts, marque une date dans l'évolution de la science biologique.

Nos expériences ont prouvé que le cerveau et ses différents constituants chimiques étaient capables de fixer la strychnine et certaines toxines, la toxine diphtérique, la toxine tétanique, la tuberculine, la malleïne, et de les retenir malgré des lavages répétés. Ces phénomènes s'expliquaient par l'adsorption, c'est-à-dire par la propriété que possède un corps de se fixer sur un autre.

« Les phénomènes d'adsorption, dit Gengou, peuvent être considérés comme des manifestations d'une propriété très générale des corps, l'adhésion. »

L'exemple fondamental qu'il en donne est l'adsorption de la gomme arabique par le sulfate de baryum.

Si on met en présence une certaine quantité de SO^4Ba et une solution de gomme arabique, on constate qu'après centrifugations et lavages répétés à l'eau distillée, cette poudre de SO^4Ba remise dans de l'eau distillée, se comporte d'une façon différente du SO^4Ba ordinaire.

Le SO^4Ba a subi une modification dans son état physique et se comporte, dit Gengou, « comme s'il se trouvait encore en milieu colloïdal. Nous devons admettre que la poudre a emporté de la solution de gomme quelque chose qui continue à la disséminer quand elle est reportée en eau

(1) GENGOU. Contribution à l'étude de l'adhésion moléculaire et de son intervention dans divers phénomènes biologiques. *Archives internationales de physiologie*, 1^{er} et 2^e mémoires. 30 septembre et 30 novembre 1908.

distillée » ; la poudre a pris à la solution de gomme une partie de son colloïde qu'elle garde adhérent à chacune de ses particules quand elle est remise dans l'eau. La présence de cette gomme *fixée* sur la particule de SO^4Ba est la cause de la dissémination de la poudre.

Pour l'explication du phénomène d'adsorption, Gengou admet la théorie de Van Bemmelen. Ce phénomène sort du domaine des combinaisons chimiques ordinaires, et les forces capillaires y jouent un grand rôle. Lorsqu'on lave dans l'eau distillée le SO^4Ba qui a retenu un colloïde, les forces qui retiennent le colloïde à SO^4Ba sont faibles dans les couches extérieures du complexe et fortes dans les couches intérieures et un équilibre se forme. Si on remplace le liquide par de l'eau distillée neuve, un nouvel équilibre va s'établir et les couches extérieures de SO^4Ba vont à nouveau perdre du colloïde au profit de l'eau distillée.

Ce phénomène, d'abord rapide, devient de plus en plus lent au fur et à mesure qu'il s'agit de couches de complexe plus centrales, et fortement retenues à la poudre de SO^4Ba . Si ce complexe est très stable, on dira qu'il y a *fixation*. Le phénomène de fixation ne nous apparaît, comme pour Gengou, que comme la résultante d'une adsorption difficilement détruite. Ces phénomènes sont identiques pour le SO^4Ba qui a fixé le colloïde, ou le cerveau qui a fixé la toxine.

Dans nos expériences, on peut admettre en effet que si le tissu nerveux retient fixées des toxines, même après lavages répétés, c'est qu'il s'est formé des complexes « cerveau plus toxine », analogues aux complexes « SO^4Ba plus colloïde », de l'expérience de Gengou.

Ces études sur les phénomènes d'adsorption sont d'une

importance capitale pour la compréhension de phénomènes biologiques qui, jusqu'ici, nous apparaissaient très obscurs. Elles ont éclairé le mécanisme de l'hémolyse. On sait actuellement, depuis les travaux de Landsteiner et Jagic (1), de Gengou, de V. Henri et Mme Girard-Mangin (2), que les réactions qui se font entre globules rouges, alexine et sensibilisatrice, semblent se réduire à des phénomènes d'adsorption ; elles peuvent, en effet, se reproduire avec des substances inorganiques, des colloïdes ou des électrolytes.

« Il résulte de ces recherches, dit Gengou, que le mode d'union des agents hémolytiques d'origine animale (alexine, sérum d'anguille, venin, lécithine) aux globules, peut être considéré comme un phénomène d'adsorption comparable à celui qui prend naissance entre des globules (et toutes les autres substances que nous avons étudiées) et des corps insolubles (SO^4Ba) ou en solution colloïdale (mastic). »

Il existe des lois analogues pour les venins (1) (Morgenroth et Carpi). L'action des toxines, mal connue encore, est plus difficile à étudier parce que l'on saisit plus mal leurs transformations, et que nous ne pouvons en juger que par les phénomènes physiologiques qu'elles déterminent chez

(1) Cités par GENGOU, p. 90, vol. VII, fascicule 2, 1908.

(2) On sait que le venin de cobra est hémolytique et hémotoxique, Il est intéressant de constater que ce venin a une affinité nette pour le protagon, l'acide stéarique et les graisses. (LANDSTEINER et RAUBITSCHKE, in *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1905, p. 63). Il est curieux aussi de noter que l'activation du venin de cobra pour la production de phénomènes hémolytiques n'est possible qu'avec les lipoides phosphorés : lécithine et céphaline, alors que la cholestérine exerce une action empêchante ; on retrouve ici le nouvel exemple de l'opposition déjà notée à propos de la toxine diphtérique entre les lipoides phosphorés et les lipoides non phosphorés.

les animaux (œdèmes, contractures, convulsions, paralysies, etc.). L'expérimentation en est donc plus complexe. Cependant ces phénomènes d'adsorption semblent jouer un rôle capital dans la production des phénomènes neurotoxiques par les toxines.

Nous avons insisté sur la fixation des toxines diphtérique, tétanique, morveuse, par différents constituants chimiques du tissu nerveux. Il s'agit là d'un phénomène d'adsorption : la toxine et le tissu nerveux forment un complexe. Ces différents complexes, toxine et tissu nerveux, toxine et lipoïde, toxine et albumine, présentent des propriétés physiologiques variables et qui dépendent des deux éléments de complexe : substance fixatrice et toxine fixée (1).

La neutralisation de la toxine par l'antitoxine *in vitro* ou *in vivo* relève également de phénomènes d'adsorption. Depuis longtemps, on a abandonné les idées primitives d'Ehrlich et de Behring sur l'action des antitoxines. Ces auteurs pensaient qu'elles rendaient réfractaires aux toxines les organismes primitivement sensibles en déterminant chez eux des réactions humorales secondaires. Ehrlich lui-même a admis, à la suite d'expériences sur la ricine et l'anti-

(1) D'autres substances, le phosphate de calcium (Roux et Yersin) l'acide salicylique, les hydroxydes de fer, de zinc, le carmin (Rehn) peuvent absorber aussi les toxines diphtériques ou tétaniques (Biltz, Much et Siebert). Ces constatations n'affaiblissent pas l'intérêt de ces faits, elles montrent simplement que d'autres substances que le tissu nerveux peuvent absorber les toxines. Autant vaudrait soutenir que les phénomènes d'hémolyse par l'alexine ont perdu de leur intérêt depuis que Landsteiner et Noguchi ont pu les reproduire *in vitro* avec des mélanges de savon et de sérum. Bien au contraire, c'est en partant de l'étude de ces faits plus simples *in vitro* qu'on peut espérer éclaircir l'action des toxines et des hémolysines.

ricine, qu'*in vivo* le sérum se combine directement avec la toxine.

Cette neutralisation de la toxine par son antitoxine qu'Ehrlich considère comme une réaction chimique, qu'Arrhénius et Madsen (1) considèrent comme une réaction chimique incomplète aboutissant à un équilibre (action d'un acide faible sur une base faible) est en réalité un phénomène d'adsorption comme il résulte des expériences de Nernst, Bordet et Gengou. L'adsorption seule explique que les combinaisons entre toxine et antitoxine se font dans des proportions variables. Elle éclaire les phénomènes d'Ehrlich (2) et de Danysz (3).

Dans cette combinaison toxine-antitoxine, il y'a neutralisation (coagulation pour Nicolle) de la toxine par l'antitoxine et non destruction. On peut, en effet, remettre en liberté l'un des deux termes inaltérés du complexe. Par

(1) MADSEN. *Cent. Bakt.*, 1903. — Arrhenius *Immunochemie*, 1907. Cités par GENGOU, p. 164.

(2) Ehrlich avait montré que si à 100 équivalents d'antitoxine, on ajoute 100 doses toxiques, le mélange est neutre. Si on rajoute encore une dose toxique, le mélange continue à rester indifférent. A 100 équivalents d'antitoxine, ce n'est pas une dose, mais 2, 3, 4 et plus, parfois 80 et 100 qu'il faut ajouter pour que le mélange soit mortel (Ph. d'Ehrlich).

(3) Danysz avait, d'autre part, insisté sur un fait que Bordet avait déjà observé dans ses expériences sur le mode de combinaison entre l'alexine et les globules. « Un mélange de a parties de ricine, et b parties de sérum antitoxique, b étant la dose exactement nécessaire pour neutraliser complètement a mis en une fois, est toxique, si a a été introduit par portions dans le mélange ». Ce phénomène de Danysz paraît général. Van Dungern a observé le même fait pour la toxine diphtérique, la tétanolysine, la staphylolysine, et Sachs pour le lab.

exemple, Madsen, Famuleener et Walbum (1) ont observé qu'un mélange neutre de staphylolysine et d'antitoxine redevient hémolytique après chauffage à 100°.

Danysz (1) a vu qu'un mélange neutre de ricine et d'antiricine soumis à l'action du ferment protéolytique redevient toxique.

Morgenroth (2) défait un mélange de venin de cobra plus sérum anti-venimeux, par l'action de HCl, suivie de chauffage et obtient un liquide toxique. De même, on peut réactiver, par le chauffage, des mélanges neutres toxine diphtérique-antitoxine, toxine tétanique-antitoxine.

Nous avons vu également qu'on peut défaire un complexe cerveau plus toxine en détruisant la substance cérébrale, ce qui libère la toxine précédemment fixée. Les complexes ainsi formés peuvent être plus stables. Certains ne résistent même pas au lavage, d'autres sont très résistants, par exemple les complexes toxine-antitoxine. Vincent a montré que le complexe toxine-antitoxine était très stable et qu'il était difficile de séparer *in vitro* les deux éléments. On peut y réussir en ajoutant un mélange de CaCl_2 qui forme un précipité entraînant la toxine, mais l'expérience n'est positive que si le mélange antitoxine plus toxine a été fait récemment (1/2 heure à 1 heure) ; les mélanges plus anciens ne sont pas dissous.

In vivo, Wassermann et Bruck (cités par Vincent) ont

(1) DANYSZ. *Annales de l'Institut Pasteur*, pp. 1902, 331-345. Contribution à l'étude des propriétés et de la nature des mélanges des toxines avec leurs antitoxines.

(2) MORGENROTH. *Berl. Kl. Woch.*, 1905, pp. 1550-1554. Ueber die Wieder Gewinnung von toxin ans seiner antitoxin verbindung.

réussi cette expérience en injectant un mélange neutre dans un membre préalablement adrénalisé. Vincent (1) a montré également chez des animaux surchauffés devenus hypertensibles à la toxine tétanique, qu'on pouvait déterminer un tétanos léger avec des mélanges neutres datant de moins d'une demi-heure ; de même que Roux et Vaillard avaient prouvé qu'un mélange neutre toxine-antitoxine donne le tétanos à des animaux qui avaient été atteints auparavant par une autre infection. La raison de ces faits est d'ailleurs difficile à donner.

Ce phénomène, consistant en l'adsorption d'une substance faisant déjà partie d'un complexe par une troisième substance est désigné sous le terme de *réversibilité* ; autrement dit, on substitue à un phénomène d'adsorption un autre phénomène d'adsorption, de même que l'on « peut empêcher la production d'un complexe entre une poudre et un colloïde (BaSO_4 , amidon) en offrant à la poudre un autre colloïde qu'elle absorbe mieux (gomme arabique).

Cette notion de réversibilité peut expliquer les phénomènes de neutralisation *in vitro* ou *in vivo* d'un complexe cerveau-toxique par l'antitoxine correspondante. Par exemple, *in vitro*, substance cérébrale plus toxine diphtérique, forment un complexe réversible si l'on ajoute l'antitoxine qui neutralise la toxine antérieurement adsorbée ; il se forme alors un nouveau complexe : toxine plus antitoxine qui laisse le cerveau libéré. Ce cerveau, placé dans une solution de toxine, se comporte en effet comme

(1) VINCENT. Contribution à l'étude du Tétanos dit médical ou spontané. Influence de la Chaleur. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1904, p. 456.

un cerveau neuf et redevient toxique. Cette expérience peut être recommencée autant de fois qu'on le désire.

Besredka avait montré le même fait pour la toxine tétanique et la substance cérébrale.

Des phénomènes analogues de réversibilité peuvent s'observer *in vivo*.

C'est ainsi qu'*in vivo*, chez un animal tétanique, on peut rendre réversible le complexe toxine tétanique plus cerveau, si l'on injecte l'antitoxine dans le cerveau lui-même, comme l'ont montré Roux et Borrel ; mais ce complexe toxine tétanique plus cerveau se montre irréversible vis-à-vis de l'antitoxine, si elle est circulante dans le sang, à moins d'en employer, comme nous le verrons plus loin, des doses énormes.

On voit tout l'intérêt de ces faits ; sans doute cette étude de l'adsorption et des colloïdes permettra d'éclairer dans l'avenir bien des phénomènes biologiques qui nous sont encore actuellement si obscurs.

DEUXIÈME PARTIE

IMMUNITÉ LOCALE DU SYSTÈME NERVEUX
LES CONSÉQUENCES THÉRAPEUTIQUES

CHAPITRE PREMIER

LES VOIES D'INFECTION ET D'INTOXICATION DU SYSTÈME NERVEUX

A une époque où « l'on était convaincu », dit Pierre Marie, « que les maladies nerveuses appartenaient à une catégorie toute spéciale de faits, le système nerveux s'altérant, croyait-on, le plus souvent, en tant que système à part, indépendamment des maladies générales du reste de l'organisme », Landouzy enseignait qu'à « bien comprendre la chose, il n'y a pas plus de maladies de la moelle qu'il n'y a de maladies des reins ou de maladies de la peau, mais bien des déterminations, des localisations d'une maladie générale ».

Le système nerveux peut s'infecter ou s'intoxiquer par trois voies différentes :

1^o *Par voie vasculaire sanguine* et les enseignements de Landouzy, de Pierre Marie, sur le rôle des infections générales dans la pathogénie des affections nerveuses, sont actuellement classiques. Les tissus nerveux sont soumis aux

mêmes causes d'infection que tous les autres organes de l'économie. En dehors des agents infectieux, nous avons vu qu'il faut faire jouer un rôle aux toxines produites par les microbes : ces toxines circulent dans le plasma et vont se fixer sur le tissu nerveux au fur et à mesure de leur formation : c'est parce qu'elles ont une prédilection élective pour ces tissus que les phénomènes nerveux sont si fréquents dans les infections générales.

2° *Par contiguïté.* — C'est le cas des méningites tuberculeuses ou cérébro-spinales épidémiques, et de toute la série des méningites aiguës secondaires à des foyers suppurés, osseux, otitiques, etc., ou relevant d'une septicopyohémie banale.

Dans les méningites tuberculeuses et aiguës, la fixation des toxines sur le système nerveux sous-jacent explique bien l'intensité des signes cliniques et c'est parce que ce tissu nerveux est directement au-dessous des méninges infectées que la méningite est toujours une affection grave.

3° *Par la voie des nerfs périphériques.* — Cette voie d'infection est importante. Des faits cliniques et expérimentaux actuellement très nombreux, et que nous ne pouvons tous rapporter ici, montrent la fréquence de ce mode d'envahissement du système nerveux par les microbes ou leurs toxines.

C'est le mécanisme invoqué depuis longtemps pour les *infections rabiques*. Duboué (de Pau) et Jacoud croyaient déjà à une propagation du virus par les troncs nerveux. Pasteur montra que le virus rabique atteint le système nerveux par la voie des nerfs périphériques. Les expériences de Vestea et Jagari, de Roux, de Bardach, Helmann ont

montré que les nerfs des animaux rabiques étaient virulents. Enfin Helmann, injectant le bulbe virulent dans la queue d'un chien ou d'un lapin, et la réséquant 12 heures après, pouvait encore prévenir la rage, ce qui serait naturellement impossible si le virus parvenait au système nerveux par la voie lymphatique ou sanguine.

Dans le *tétanos*, l'ascension de la toxine tétanique par la voie des nerfs périphériques a été démontrée par des expériences analogues de Meyer, de Morax et Marie.

Les mêmes faits ont été démontrés pour la *toxine diphtérique*. Les expériences de Babonneix et de Rist ont prouvé que l'intoxication des centres nerveux se faisait dans la diphtérie par un processus de névrite ascendante, débutant par la patte postérieure qui avait reçu la toxine en injection sous-cutanée ; puis se propageant à l'autre patte pour envahir enfin les membres antérieurs.

Segment par segment, les microbes et les toxines s'élèveront peu à peu jusqu'aux centres où ils seront fixés et s'accumuleront jusqu'à ce que les signes d'intoxication se produisent.

Cette voie de nerfs périphériques démontrée pour les toxines et le virus rabique a été invoquée avec raison pour *certaines infections*.

M. Guillain, dans sa thèse sur la syringomyélie, à propos de deux cas de syringomyélie par névrite ascendante, rappelait l'importance de cette voie d'infection du système nerveux. Il citait les remarques du professeur Pierre Marie

(1) GUILLAIN. La forme spasmodique de la syringomyélie ; la névrite ascendante et le traumatisme dans l'étiologie de la syringomyélie. *Thèse, Paris*, 1902.

au sujet de la genèse des lésions observées dans le bout central des nerfs des anciens amputés, probablement en grande partie d'origine infectieuse, l'observation de Marinesco qui, dans un cas de gangrène de la jambe, montre l'envahissement des nerfs périphériques du côté malade par les colonies de streptocoques. Les observations de Gilles de la Tourette et Chipault et tant d'autres, montraient en somme qu'on pouvait assister cliniquement aux trois phases de l'infection ascendante : phase périphérique, phase radiculaire, phase médullaire, et dans ce processus infectieux, M. Guillaumin insistait sur le rôle de la circulation lymphatique des nerfs et de la moelle, par suite de leurs connexions anatomiques intimes.

Récemment Levaditi (1) démontrait chez le singe que le virus de la paralysie infantile pouvait envahir les centres nerveux par la voie de la névrite ascendante.

Cette voie pourrait être encore invoquée pour les méningites cérébro-spinales à début par naso-pharyngite. Il est possible qu'en dehors des cas où les microbes se transmettent par la voie lymphatique, il y ait des infections ascendantes par la voie des nerfs olfactifs. Schneider, Sicre et Combe (2), dans une communication récente sur les manifestations méningées frustes chez des porteurs de méningocoques, vont plus loin. Constatant l'absence totale de microbes et de réaction cellulaire dans le liquide céphalo-rachidien, ils se demandent si leurs cas ne relèveraient pas d'une

(1) LEVADITI. Etude expérimentale de la polyomyélite aiguë. *Société de Biologie*, 1910, p. 417.

(2) SCHNEIDER, SICRE et COMBE. Manifestations frustes chroniques des porteurs de méningocoques. *Société Médicale des Hôpitaux*, 20 mai 1910, p. 667.

imprégnation du système nerveux par les toxines méningo-cocciques élaborées au niveau du rhino-pharynx. Tous ces malades ne présentaient, en effet, qu'une rhino-pharyngite.

Cette ascension de la toxine et du virus le long des nerfs comporte encore des obscurités. Il serait logique de penser que ce sont les nerfs plongés dans le foyer, et qui y puisent la toxine, qui sont les premiers atteints ; et puisque la toxine remontant par la voie des nerfs aboutit aux cellules nerveuses d'origine, il semble que c'est par ces groupes cellulaires que les contractures doivent débiter. Or l'expérience montre que dans le tétanos, qu'il s'agisse d'une plaie des membres ou de la face, le premier symptôme est presque toujours le trismus, témoin de l'imprégnation toxinique du noyau masticateur et de son nerf périphérique ; et de même si, dans la diphtérie cutanée, on connaît des cas de paralysie ayant débuté par les nerfs du territoire infecté, on en a publié d'autres où la diphtérie cutanée a été suivie d'une paralysie généralisée ayant débuté par le voile. Ce fait est confirmé expérimentalement par Morax et Marie qui, chez un cheval tétanique, par injection sous-cutanée de toxine à la jambe postérieure, ont constaté que les nerfs les plus imprégnés de toxine étaient le nerf sciatique du côté injecté, puis le nerf masticateur et le nerf ophtalmique de Willis. De même dans l'étude de la maladie de Heine-Medin, Levaditi et Stanesco (1) ont montré que ce virus avait une affinité particulière pour deux segments du système nerveux : la région lombaire et la région protubérantielle ; cette affi-

(1) LEVADITI et STANESCO. Lésion nerveuse et atrophie musculaire chez les singes atteints de paralysie infantile. *Société de Biologie*, 16 avril 1910, p. 664.

nité est telle que le virus introduit dans le cerveau commence toujours par s'attaquer à la moelle lombaire, la forme paraplégique étant beaucoup plus fréquente que la paralysie des membres supérieurs.

Cette électivité, pour tel ou tel territoire de l'organisme, n'est pas un fait isolé en pathologie ; chaque virus a des localisations électives qui lui sont particulières ; les uns lésent plus volontiers le système nerveux, d'autres la peau, d'autres les viscères ; et on pourrait citer à ce propos l'exemple du tréponème qui, au stade d'infection secondaire, localise plus spécialement son action infectante sur les territoires cutanés, muqueux et nerveux, déterminant ainsi l'apparition simultanée d'une roséole, de plaques muqueuses et fréquemment d'une lymphocytose rachidienne.

Lorsque le poison, la toxine ou l'agent infectieux se sont introduits dans l'organisme par une de ces trois voies, vasculaire, sanguine, méningée ou périphérique, il s'écoule encore une certaine *phase latente* avant qu'apparaissent les premiers signes d'intoxication ou d'infection. Au cas d'infection, on a facilement expliqué ce temps perdu, en admettant qu'il était employé à la multiplication des agents infectieux, et à la production de toxines.

Dans les cas d'inoculation sous-cutanée de toxines diphtérique, tétanique ou de virus rabique, on a pu démontrer qu'une partie de cette période d'incubation correspondait à l'ascension de la toxine et du virus par la névrite ascendante ; et pour le tétanos, Morax et Marie (1) ont prouvé

(1) L'absorption de la toxine tétanique par les mammifères. *Revue, Bulletin de Pasteur*, 1903, p. 633.

que cette phase latente est en partie parallèle à la longueur des troncs nerveux périphériques correspondants.

Dans les injections intra-vasculaires, les toxines introduites sont rapidement fixées ; Decroly et Ronsse (1) ont montré par des expériences de transfusion de sang que la saignée et la transfusion ne sauvaient les animaux de la mort par le venin que dans les 10 minutes qui suivent l'injection. La fixation de la toxine tétanique est presque instantanée, celle de la toxine diphtérique se fait plus lentement, en 8 à 10 heures ; après ce temps, le sang ne contient plus de toxine. Dans tous ces faits, on constate que la période d'incubation est plus longue que le temps nécessaire à la fixation des toxines par l'organisme. D'ailleurs, l'incubation existe encore si l'on introduit la toxine au point même où elle doit agir, dans le cerveau lui-même, quelle que soit la dose de toxine introduite.

Ce temps perdu est sans doute employé à faire subir des modifications à la toxine fixée. Nous avons vu, à propos de la diphtérie, que pour Metchnikoff et Nicolle, la toxine doit être transformée et digérée par les éléments fixateurs ; cette digestion de la toxine aurait pour effet de libérer le poison vrai (Nicolle) qui peut alors agir directement sur les cellules nobles et sensibles de l'organisme.

(1) DECROLY et RONSSE. Pouvoir toxique et antitoxique du sang. *Archives internationales de Pharmacodynamie et Thérapeutique*, 1897.

O. DECROLY. Disparition de la toxine diphtérique injectée dans le sang. *Ibid.*, 1897, pp. 61 75.

CHAPITRE II

II. — LE SYSTÈME NERVEUX ET L'IMMUNITÉ GÉNÉRALE. — LES FAITS — LES CONSÉQUENCES THÉRAPEUTIQUES

Immunité générale et système nerveux. — Envahi par des toxines ou par des agents infectieux, le système nerveux va se défendre et l'on doit tout d'abord envisager cette défense dans ses rapports avec l'immunité générale et humorale. Il semblerait qu'un tissu aussi noble, si différencié, si nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme, doit encore plus que les autres tissus, être préservé des atteintes toxico-infectieuses par les anticorps spécifiques circulant par la voie sanguine. Or, c'est l'inverse qui existe : le système nerveux constitue dans l'organisme un territoire très spécialement en dehors des règles de l'immunité générale, naturelle ou acquise, active ou passive : il y a là un fait des plus intéressants et qui semble exister pour toutes les toxico-infections. L'expérience a prouvé, dans le tétanos, qu'une fois la toxine absorbée par le tissu nerveux, cette fixation est si intense que le complexe : toxine et tissu nerveux (et nos

expériences permettent de préciser la part que prend l'albumine dans cette combinaison) échappe à l'action de l'antitoxine circulante, tout au moins en pratique. L'injection d'antitoxine est préventive, elle n'est pas curative : la clinique et l'expérimentation s'accordent à constater que si l'antitoxine empêche le développement du tétanos, elle est impuissante à arrêter l'évolution d'un tétanos déclaré ; c'est là un fait acquis, et malgré les résultats publiés par Tizzoni et Cattani (1) et ceux qui se sont servis de leur antitoxine solide (Celli, Caretti, Marriot, Fenwick) (1), la mortalité, d'après une statistique de Gowers, s'élève encore dans le traitement par l'antitoxine tétanique à 90 p. 100 des cas de tétanos déclaré.

Expérimentalement Roux et Borrel (2) ont montré que le cerveau d'animaux immunisés contre divers poisons et toxines, restaient sensibles à leur action en injection intracérébrale ; alors que l'injection intra-cérébrale d'un mélange de toxine et d'antitoxine tétanique ne détermine aucun effet, l'inoculation de la toxine tétanique dans le cerveau d'animaux immunisés de façon active ou passive contre cette toxine ne les empêche pas de prendre le tétanos aussi bien que des animaux neufs (3).

Dans la diphtérie humaine les auteurs sont très divisés sur l'action préventive et curative du sérum antidiphté-

(1) Cités par MONGOUR. Traitement du tétanos par les injections intra-cérébrales d'antitoxine. *Annales de Médecine et de Chirurgie de Bordeaux*, 20 septembre 1898, n° 1, pp. 16.

(2) Tétanos cérébral et immunité contre le tétanos. *Annales de l'Institut Pasteur*, avril 1898, n° 4, pp. 225-239.

(3) La rage paraît faire en partie exception à cette loi. Il semble que la cellule nerveuse immunisée résiste à l'infection rabique. Cependant

rique à l'égard des accidents nerveux de l'intoxication diphtérique. Pour les uns, l'antitoxine guérit bien l'infection locale, angineuse ou croupale ; elle est incapable d'empêcher l'évolution ultérieure des paralysies ; leur fréquence serait même plus grande qu'avant l'emploi du sérum. Mais on a fait remarquer avec raison que si les paralysies diphtériques paraissent actuellement plus fréquentes c'est justement parce que le sérum guérit des enfants atteints de diphtérie grave, qui sans la sérothérapie n'auraient pu parvenir à la convalescence, période de la maladie où se développent surtout des paralysies. Pour d'autres la sérothérapie diminue la fréquence des paralysies mais elle ne peut guérir la paralysie confirmée. C'était là une loi reconnue par tous les auteurs avant 1898, et au Congrès de Nancy les rapporteurs se montraient peu favorables à la thérapeutique des paralysies diphtériques par les injections sous-cutanées de sérum.

Les recherches si intéressantes de Rist (1) donnèrent en partie la raison de l'inactivité du sérum dans ces cas en montrant qu'un certain nombre de paralysies graves et tardives étaient dues aux endotoxines du bacille de Klebs : il n'était donc pas étonnant que le sérum fabriqué avec les exotoxines ne put agir contre les endotoxines. De nombreuses discussions eurent lieu à la Société de Pédiatrie et à la Société

MARIE constate qu'il lui est arrivé très souvent d'avoir à sa disposition des animaux vaccinés dont le sérum était doué de propriétés antirabiques intenses : ces animaux supportaient fort bien l'épreuve virulente intra-oculaire, mais ils succombaient à la rage quand on leur avait inoculé du virus dans l'encéphale.

(1) RIST. Sur la toxicité des corps de bacilles diphtériques. *Société de Biologie*, 11 juillet 1903, p. 978.

Médicale des Hôpitaux sans apporter de conclusions précises ; Widal (1) faisait cependant remarquer que la sérothérapie avait l'avantage d'annihiler la toxine que les bacilles diphtériques doivent continuer à sécréter dans la gorge.

Expérimentalement Roux et Borrel (2) montraient que le système nerveux des animaux immunisés restait sensible à l'action de la toxine diphtérique ; leurs expériences prouvaient que le rat, animal réfractaire à l'intoxication diphtérique par voie sous-cutanée, était facilement intoxiqué par voie intra-cérébrale, et que les lapins et cobayes qui avaient reçu jusqu'à 40 centimètres cubes d'antitoxine dans les 48 à 56 heures, avant l'injection, étaient tués comme des animaux neufs par l'inoculation intra-cérébrale d'une faible dose de toxine. La maladie est alors exclusivement nerveuse, elle dure plus longtemps, et à l'autopsie on ne trouve ni congestion des capsules, ni exsudat pleural, Chez ces animaux tous les organes sont donc protégés contre la toxine, sauf les cellules nerveuses ; c'est ce qui explique, disent Roux et Borrel, pourquoi dans le tétanos déclaré la sérothérapie échoue souvent. « Au moment où on l'emploie, une partie de la toxine est déjà adhérente, l'antitoxine neutralise bien le poison qui circule encore mais elle n'atteint pas celui qui est fixé aux éléments de la moelle épinière. Elle limite l'empoisonnement. Si celui-ci est trop avancé la maladie suivra son cours, car la toxine diffusera de cellules

(1) WIDAL *A propos de la communication de Barbier à la Société Médicale des Hôpitaux*, 1901, p. 657.

(2) ROUX et BORREL. *Loc. cit. Annales de l'Institut Pasteur*, 1898, p. 233.

nerveuses à cellules nerveuses à l'abri de l'antidote. »

Vincent (1) montra plus tard que pour la toxine typhique des faits identiques pouvaient s'observer : des lapins et des chiens immunisés de façon active, ou des cobayes immunisés de façon passive et qui résistent à des doses considérables de toxine en injection sous-cutanée, meurent aussi vite et avec les mêmes doses que les témoins neufs par inoculation intra-cérébrale de toxine typhique.

Gley (2) avec les sérums ichthyotoxiques (sérums d'anguilles et de torpilles) observa des faits analogues.

Phisalix (3) avec le venin granuleux de la salamandre, le venin de vipère, le mucus des batraciens, constata les mêmes phénomènes. Les vipères et les couleuvres sont protégées contre leur propre venin et contre le mucus des batraciens par une antitoxine dont Phisalix a montré l'existence dans leur sang (Echino-vaccin). Or on peut paralyser les batraciens et les serpents en portant directement le poison sur les centres nerveux : ainsi une couleuvre à collier meurt en 3 heures, et une grenouille verte en 15 heures après avoir reçu sur l'encéphale à travers la membrane occipito-atloïdienne, la 20^e partie du mucus qu'elle

(1) VINCENT. Action de la toxine typhique injectée dans le cerveau des animaux immunisés. VINCENT. *Société de Biologie*, 1903, 24 octobre, p. 1216.

(2) GLEY. De l'action des ichthyotoxines sur le système nerveux des animaux immunisés contre ces substances. Contribution à l'étude de l'immunité. *C. R.* 9 décembre 1907, pp. 1210-1212.

(3) PHISALIX. Immunité naturelle des Batraciens et des serpents contre le venin muqueux des premiers et mécanisme de cette immunité. *Journal de Physiologie et Pathologie générales*, 15 mai 1910. T. XII, n° 3, pp. 340-344.

tolère bien par les autres voies. Les cellules des centres nerveux des animaux les plus réfractaires n'ont donc pas de résistance au venin muqueux. Non seulement des animaux neufs, mais encore ceux dont on a renforcé l'immunité naturelle, par une ou plusieurs inoculations de venin, se montrent sensibles à l'injection intracrânienne, sans qu'on puisse constater de différences avec les témoins.

C'est donc un fait bien établi : le système nerveux échappe normalement à l'action des substances déterminant l'immunité naturelle ou acquise, active ou passive.

Adsorption des antitoxines par le système nerveux. — Comment peut-on, à la lumière des faits que nous avons établis et de ceux que Gengou a étudiés sur l'adsorption, comprendre ce phénomène? Plusieurs hypothèses sont possibles :

1^o On peut penser que le tissu nerveux ne peut former de complexe avec les antitoxines alors qu'il se combine si aisément avec les toxines. En ce cas l'antitoxine, bien que circulant au contact de la cellule nerveuse, ne peut y pénétrer, s'y solubiliser, et restant ainsi en dehors des éléments nerveux, ne peut agir sur la toxine fixée à l'intérieur des cellules.

Des faits observés *in vitro* démontrent cependant que le tissu nerveux peut adsorber les antitoxines ; les tableaux suivants (tableaux XLII et XLIII) montrent en effet que du tissu nerveux de cobaye plongé dans une solution d'antitoxine diphtérique ou tétanique, puis lavé pendant 24 heures à plusieurs reprises dans de l'eau salée et stérilisée, et injecté à des cobayes neufs par voie sous-cutanée, les pré-

serve contre des doses mortelles de toxine diphtérique ou tétanique.

TABLEAU XLII

Expérience démontrant que du tissu nerveux mis en contact 12 heures avec de l'antitoxine diphtérique et lavé dans du sérum artificiel stérilisé avec plusieurs centrifugations successives, enfin injecté la veille aux cobayes par voie sous-cutanée, les préserve contre une injection mortelle de toxine diphtérique (1/50^e de centimètre cube d'une toxine active à 1/200).

N ^o des cobayes	DOSE de substance ner- veuse anti-toxique	RÉSULTATS de l'injection de toxine
1 P = 300	5 cmc.	Intact.
2 P = 450	—	Intact.
3 P = 380	0	Mort en 36 heures.

TABLEAU XLIII

Expérience identique faite avec l'antitoxine tétanique

N ^o des cobayes	DOSE de substance nerveuse antitoxique	RÉSULTAT d'une injection de toxine tétanique (0,5 de solution à 1/100)
1 P = 450	3 cmc.	Intact.
2 P = 375	5 cmc.	Intact.
3 P = 460	0	Tétanos le 3 ^e et mort le 5 ^e jour.

Ces expériences démontrent que le tissu nerveux peut adsorber des toxines et former avec elles des complexes restant stables malgré des lavages répétés.

2° On peut penser que le complexe : tissu nerveux-toxine est si fortement établi qu'il devient irréversible, et que l'antitoxine ne peut libérer le tissu nerveux en formant le complexe nouveau toxine-antitoxine neutre.

Ce fait ne s'observe pas *in vitro* ; si en effet, on plonge un cerveau saturé de toxine tétanique ou diphtérique dans l'antitoxine correspondante, et qu'on l'injecte ensuite après lavages à des animaux neufs, ceux-ci restent indemnes. La toxine a donc déserté le cerveau pour se fixer sur l'antitoxine et au complexe cerveau-toxine a succédé un nouveau complexe toxine-antitoxine.

Cette réversibilité peut également être obtenue *in vivo* dans certaines conditions Roux et Borrel ont montré, en effet, que les injections intra-cérébrales d'antitoxine pouvaient empêcher l'évolution extérieure des contractures tétaniques.

Sur 45 cobayes traités à divers moments de l'intoxication tétanique par des inoculations intra-cérébrales d'antitoxine, 35 survécurent, alors que sur 17 cobayes tétaniques témoins traités par des injections sous-cutanées d'antitoxine, 2 seulement furent sauvés. L'antitoxine ainsi introduite dans l'encéphale empêche le développement de nouvelles lésions par sa combinaison avec la toxine, sans doute elle ne fait pas cesser les contractures des groupes musculaires atteints et qui relèvent de lésions cellulaires déjà établies, mais elle empêche leur développement ultérieur et raccourcit la convalescence. Un autre fait qui

plaide contre cette hypothèse est le suivant : Angelo Fonseca (1) a montré que le cerveau de lapin peut s'immuniser partiellement par une injection préalable d'antitoxine ; une injection ultérieure de toxine dans le cerveau est moins nocive pour ces animaux préparés que pour un animal neuf. Là encore l'antitoxine fixée dans le tissu cérébral neutralise *in situ* la toxine introduite secondairement.

3° Il ne reste possible qu'une troisième hypothèse : c'est que l'antitoxine amenée par voie circulatoire ne peut pénétrer que difficilement dans le tissu nerveux. On peut penser que, contenue dans le plasma sanguin, elle ne se solubilise que très lentement dans les éléments nerveux protégés par l'endothélium vasculaire et ne peut défaire les complexes : tissu nerveux-toxine.

De ce fait découlent des conclusions thérapeutiques importantes, basées sur les lois de l'adsorption et dont certaines ont déjà reçu avec succès une application clinique.

Thérapeutique par les doses massives d'antitoxine. — On sait qu'une des lois de l'adsorption est la suivante ; si l'on met en présence une quantité fixe d'un corps adsorbant et des volumes identiques du liquide contenant la substance en quantité croissante, la quantité absolue de substance adsorbée augmente jusqu'à une certaine limite avec cette concentration, mais non proportionnellement à celle-ci. Si donc on augmente dans le plasma circulant la quantité d'antitoxine, on peut espérer que l'adsorption par la substance nerveuse sera d'autant plus aisée que l'antitoxine sera plus

(1) ANGELO FONSECA. Les inoculations cérébrales dans le traitement du tétanos et le tétanos cérébral. *Société de Biologie*, 16 juillet 1898, p. 779.

abondante. Ces faits peuvent s'appliquer à la diphtérie et au tétanos au point de vue clinique et expérimental.

Ferré et Mongour (1) ont inauguré la méthode en 1898 pour les paralysies diphtériques ; ils rapportaient dans leurs mémoires 2 cas de guérison de paralysie de l'accommodation par le sérum en 8 et 10 jours, et des cas de guérison de paralysies diphtériques par injections, tous les 2 à 3 jours, de doses de 5, 10, 20 centimètres cubes. La discussion s'ouvrit à Paris à propos d'une communication d'Aubertein sur les paralysies diphtériques. Comby (2) cita des cas favorables à la méthode de Ferré : ceux de Mongour, Morquio, de Ginestous, il rappela que dans un cas de paralysie diphtérique du voile datant de 8 jours une injection de 20 centimètres cubes amena la guérison en 2 jours. Barbier (3), à propos des phénomènes bulbaires qui accompagnent la diphtérie a insisté, dès 1901, sur l'influence bienfaisante des injections répétées de sérum dans ces cas : il faisait remarquer que pour que ces injections massives fussent efficaces il fallait les pratiquer avant que les accidents paralytiques ou bulbaires soient très caractérisés ; bien des fois il a pu empêcher ces phénomènes graves,

(1) FERRÉ ET MONGOUR. Traitement des paralysies diphtériques d'origine toxique par les injections de sérum. *Annales de Médecine et de Chirurgie de Bordeaux*, 1898, n° 4, 20 décembre, pp. 64-71.

(2) COMBY. Traitement des paralysies diphtériques. *Société médicale des Hôpitaux*, 1901, 1906, p. 626 et 1907, p. 497.

(3) BARBIER ET LOBLIGEIS. Sur les formes prolongées ou récidivantes et les formes à rechute de la diphtérie. Sérothérapie intensive applicable à ces cas, aux diphtéries trachéo-bronchiques et aux accidents d'intoxication tardive. *Société Médicale des Hôpitaux*, 14 juin 1901, pp 643-657

tardifs, mais il reconnaît que des enfants conservèrent jusqu'à la mort tous les signes de paralysie qu'ils avaient présentés malgré des doses de sérum qui atteignirent une fois 105 centimètres cubes (chez une enfant de 2 ans).

Les observations ou les thèses d'Aubinière (1), de Chambon (2), de Ballan (3), de Mourniac (4), de Mandy (5), etc., sont concordantes et favorables à la méthode. Sicard et Barbé, en 1907, rapportaient un cas de paralysie diphtérique guéri par des injections répétées de sérum dont la totalité est de 540 centimètres cubes et faisaient remarquer à ce propos l'absence d'inconvénients de cette thérapeutique et, en particulier, l'absence d'anaphylaxie, Méry, Weill-Hallé et Parturier (7) publiaient en 1909 une observation de paralysie diphtérique grave qui n'avait pu être évitée par la sérothérapie mais qui guérit par des injections de sérum (500 centimètres cubes).

Pour juger la méthode, il faudrait d'ailleurs distinguer entre les cas cliniques, éliminer les paralysies anciennes à lésions cellulaires constituées, et contre lesquelles le

(1) AUBINIÈRE. La diphtérie prolongée. *Thèse Paris*, 1902-1903.

(2) CHAMBON. *Année médicale de Cuen*, mai 1905. Cité par MONGOUR. *Mém.* 1906.

(3) BALLAN. *Thèse de Bordeaux*, 1901.

(4) MOURNIAC. *Thèse de Paris*, 1905.

(5) MANDY. *Thèse de Lyon*, 1907-1908.

(6) SICARD et BARBÉ. Paralysie diphtérique générale progressive, traitée par des injections répétées de sérum anti-diphtérique (500 centimètres cubes). Guérison absente d'anaphylaxie. *Société médicale des Hôpitaux*, 1907, pp. 1445-1449.

(7) MEIN WEILL HALLÉ et PASTURIER. Sérothérapie interne dans le traitement de l'angine grave et paralysie diphtérique. *Société médicale des Hôpitaux*, 7 mai 1909, p. 806.

sérum ne peut évidemment agir, et les paralysies en évolution pour lesquelles on peut espérer une action efficace de la sérothérapie.

En ce qui concerne le tétanos le problème n'est pas résolu. A un moment on put penser que les expériences de Roux et Borrel étaient applicables en clinique humaine. La guérison d'un malade de Chauffard et Quenu (1), traité et guéri par des injections intra-cérébrales d'antitoxine l'avait fait espérer. Mais des cas négatifs survinrent et on dut abandonner la méthode. La thérapeutique du tétanos déclaré reste donc encore à trouver ; cependant l'intoxication tétanique suit les mêmes lois que l'intoxication diphtérique, et on peut démontrer expérimentalement qu'en injectant une quantité suffisante d'antitoxine on peut libérer la toxine fixée sur les éléments nerveux. Des expériences ont, en effet, prouvé qu'avec une injection massive d'antitoxine par la voie carotidienne chez le cobaye, on peut empêcher le développement du tétanos provoqué par injection intra-cérébrale de toxine, même lorsque l'injection d'antitoxine par la voie vasculaire est faite plusieurs heures après ; ce qui prouve bien que la neutralisation de la toxine dans ces cas dépend uniquement de la quantité d'antitoxine introduite ; c'est le fait de l'expérience n° 3 dans laquelle, au lieu d'injecter une dose massive, on a injecté par la même voie une faible dose d'antitoxine : l'intoxication tétanique a évolué et l'animal est mort de tétanos. Ces injections massives ne sont d'ailleurs pas actives contre le tétanos à lésions cellulaires déjà constituées (expérience 4). Cette

(1) CHAUFFARD et QUENU. Tétanos traumatique traité et guéri par une injection intra-cérébrale. *Presse Médicale*, 18 juin 1898, p. 325.

thérapeutique est impossible à tenter chez l'homme à cause de l'énorme masse d'antitoxine qu'il faudrait injecter par voie veineuse, à moins d'employer une antitoxine modifiée et concentrée. Jusqu'à ce que ce problème soit résolu il faut s'adresser à d'autres voies. Dans le but de favoriser l'adsorption de l'antitoxine, nous avons essayé de l'activer par des lipoides phosphorés mais les résultats obtenus sont encore indécis. A ce point de vue les expériences de Camus (1) sont bien intéressantes ; il présenta à la Société de Biologie, en mars 1910, des chiens traités par le mélange encéphale et sérum antitétanique ; ils ont guéri alors que les témoins ont présenté un tétanos mortel. Dans une note ultérieure, Camus fit lui-même des réserves sur cette thérapeutique. Mais ce fait était du plus haut intérêt et sans doute est-ce de ce côté qu'il sera possible de trouver le traitement de l'intoxication tétanique à sa période d'état.

Récemment encore Camus (2) revenait sur le traitement du tétanos, et de ses expériences sur le chien concluait que les injections parabolaires de sérum pur sont de beaucoup supérieures aux injections sous-cutanées ou intraveineuses, et qu'il y aurait donc lieu de faire chez l'homme des injections rachidiennes de sérum antitétanique afin de faire baigner les centres nerveux dans l'antitoxine qui pourrait ainsi neutraliser directement les corps toxiques fixés au niveau du bulbe.

(1) CAMUS. Traitement du tétanos expérimental à la période de contractures. *Société de Biologie*, 1910, pp. 460 et 612.

(2) CAMUS. Traitement du tétanos expérimental par les injections bulbaires et parabolaires de sérum antitétanique, *ibid.* 6 mai 1911, p. 689.

*Protocole des expériences
sur les injections d'antitoxine tétanique à des cobayes par voie
carotidienne.*

Expérience I. — Inoculation intra-crânienne de 0 cmc. 5 de toxine tétanique à 3 cobayes le 26 septembre 1910. Un quart d'heure après, injection carotidienne de 0 cmc. 5 de sérum antitétanique à cobaye 1, de 0 cmc. 5 sérum antitétanique plus lipoides phosphorés (mélange à 56° pendant 1 h. 1/2) à cobaye 2 ; le cobaye 3 sert de témoin.

Cobaye 1. — 26 septembre, P = 590 ; 29 septembre, P = 530 ; 3 octobre, P = 530 ; 9 octobre, P = 570. Intact.

Cobaye 2. — 26 septembre, P = 640 ; 29 septembre, P = 640 ; 3 octobre, P = 680 ; 9 octobre, P = 680. Intact.

Cobaye 3. — 26 septembre, P = 920 ; 29 septembre, P = 800 ; 3 octobre, P = 580. Meurt avec tétanos.

Cette expérience prouve que du sérum antitétanique en injection intra-carotidienne massive peut empêcher le développement du tétanos un quart d'heure après la formation du complexe toxine-tissu nerveux.

Expérience II. — Technique identique. L'injection intra-carotidienne de sérum a été faite 6 h. 1/2 après l'introduction intracérébrale de toxine tétanique (0 cmc. 5).

Cobaye 1. — (0 cmc. 5 de sérum antitétanique par voie carotidienne.)

Cobaye 2. — (0 cmc. 5 de sérum antitétanique modifié par des lipoides.)

Cobaye 3. — (0 cmc. 5 de sérum antitétanique modifié par des lipoides.)

Cobaye 4. — Sert de témoin.

Cobaye 1. — 1^{er} jour, P = 540 ; 3^e jour, P = 600 ; 7^e jour, P = 610. Intact.

Cobaye 2. — 1^{er} jour, P = 590 ; 7^e jour, P = 610. Intact.

Cobaye 3. — 1^{er} jour, P = 620 ; 7^e jour, P = 590. Intact.

Cobaye 4. — 1^{er} jour, P = 470 ; 3^e jour, malade ; 4^e jour, tétanos ; 6^e jour, P = 380 ; 7^e jour, mort.

Expérience III. — Inoculation intra-crânienne de 0 cmc. 05 de toxine tétanique à trois cobayes, injection intra-vasculaire de 0 cmc. 1 d'antitoxine tétanique 5 heures après l'inoculation intra-crânienne.

Cobaye 1. — 0 cmc. 1 antitoxine par voie carotidienne. 1^{er} jour, P = 670 ; 3^e jour, P = 700 ; 4^e jour, mort de tétanos.

Cobaye 2. — 0,1 antitoxine plus lipoides. 1^{er} jour, P = 550 ; 3^e jour, P = 550 ; 5^e jour, mort de tétanos.

Cobaye 3. — Témoin. 1^{er} jour, P = 670 ; 3^e jour, P = 670 ; 5^e jour, mort de tétanos.

Cette expérience prouve que pour défaire *in vivo* le complexe toxine-tissu nerveux, il faut une introduction massive d'antitoxine par voie vasculaire. Avec une faible dose d'antitoxine, le tétanos évolue (exp. III), alors qu'avec une forte dose, les animaux guérissent (exp. II).

Expérience IV. — Un cobaye reçoit 0 cmc. 05 de toxine par la voie intra-cérébrale et on lui injecte après tétanos déclaré (48 heures), 0 cmc. 5 d'antitoxine par la voie vasculaire. Il meurt le 3^e jour.

L'antitoxine, même à doses massives, ne peut guérir un tétanos dont les lésions cellulaires sont déjà constituées.

CHAPITRE III

DÉFENSE DES CENTRES NERVEUX CONTRE LES AGENTS PATHOGÈNES ET LEURS TOXINES

IMMUNITÉ LOCALE

Le système nerveux, dans une certaine mesure, isolé et indépendant de l'immunité humorale naturelle ou acquise, se défend contre les infections et les intoxications par une série de moyens qui lui constituent une sorte d'*immunité locale*, analogue à celle que Gley (1) a décrite ailleurs sous le nom d'*immunité cytologique*. Cette immunité locale comprend deux sortes de moyens de défense qui lui sont bien spéciaux : des propriétés antitoxiques à l'égard de certaines toxines et de certains poisons, et des propriétés bactérioly-

(1) CAMUS et GLEY. Recherches sur l'action physiologique du sérum d'anguille. Contribution à l'étude de l'immunité naturelle et acquise. *Archives Internationales de Pharmacie et de Thérapie*, 1899. Vol. 5, pp. 247-305.

tiques à l'égard de certains agents pathogènes. Nous étudierons successivement chacun de ces deux processus d'immunité locale.

A. — *Propriétés antitoxiques de la substance nerveuse.*

L'expérience classique de Wassermann et Takaki a montré, pour la première fois, dans le cerveau, l'existence de propriétés antitoxiques vis-à-vis d'une toxine ; cette propriété antitoxique vis-à-vis de la toxine tétanique est élevée, puisque 1 gramme de cerveau de cobaye peut neutraliser 125 doses mortelles de toxine tétanique pour la souris (Metchnikoff (1)). Considérée par Wassermann et Takaki comme étant la démonstration de l'existence d'anticorps locaux (théorie d'Ehrlich) cette neutralisation est en partie le résultat de la phagocytose que toute injection de tissu nerveux provoque au point d'injection ; mais elle résulte aussi de l'existence dans la substance nerveuse d'une substance protéique antitoxique (Marie et Tiffeneau) et nos expériences ont prouvé que cette neutralisation s'effectuait *à la suite d'une fixation sur ces substances albuminoïdes* qu'avec Grigaut nous avons pu, en partie, isoler.

Le système nerveux est également antirabique ; on sait qu'il existe des animaux naturellement réfractaires à la rage, même par inoculation intra-cérébrale ; Kraus a montré que l'on peut retrouver dans le cerveau du pigeon le virus

(1) METCHNIKOFF. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898, n° 2, pp. 81-95. Recherches sur l'influence de l'organisme sur les toxines (2^e mémoire).

rabique injecté 12 ou 23 jours auparavant, sans provoquer le moindre trouble ; chez les mammifères cette immunité de la cellule nerveuse est rare ; cependant on en a cité quelques exemples (Hogyes chez le chien, Remlinger chez le lapin). A. Marie a montré plus tard que dans le cerveau existait une substance active antitoxique dont les caractères chimiques sont ceux d'un acide albuminoïde pouvant neutraliser jusqu'à 5 fois son volume d'émulsion virulente, centésimale, rabique, ce composé est thermostable et peut être soumis à des températures de 80 et 95° sans perdre ses propriétés neutralisantes.

D'autres substances que les matières protéiques sont également antitoxiques, mais à un degré moindre : le protagon pour la tétanospasmine, la lécithine et la cholestérine pour la toxine du botulisme (A. Marie). Dans ces neutralisations, tout comme dans la neutralisation par l'antitoxine, le groupe toxine n'est pas détruit, et le groupe fixateur exerce simplement à son égard une action empêchante : en détruisant la substance fixatrice par des procédés divers, on peut libérer la toxine, qu'on retrouve avec une activité égale à celle qu'elle possédait avant sa fixation. L'analogie entre les deux modes de neutralisation ne serait pas d'ailleurs absolue, puisque nous avons vu que Nicolle (1) émet l'idée que dans la neutralisation de la toxine par l'antitoxine, l'adsorption de la toxine est suivie ensuite de coagulation et de destruction lytique.

Le cerveau ne possède pas seulement des propriétés anti-

(1) NICOLLE. *Loc. cit.*

toxiques vis-à-vis des toxines. Widal et Nobécourt (1) ont montré qu'il diminuait la toxicité de la strychnine, A. Gy (2) celle de la nicotine, et Camus (3) a insisté également sur le rôle antitoxique de la substance cérébrale vis-à-vis du plomb, montrant qu'une injection de sel de plomb dans la cavité rachidienne était toxique alors qu'une injection de la même quantité de sel de plomb dans la substance blanche sous-corticale était parfaitement tolérée.

Ces propriétés antitoxiques ne doivent pas être généralisées à toutes les toxines, nous avons vu que certaines d'entre elles sont, non pas neutralisées, mais au contraire activées par la substance nerveuse (toxines diphtérique, tuberculine). Ces deux toxines combinées avec le tissu nerveux forment en effet des complexes lipoïdestoxines dans lesquels le groupement lipoïdes joue un rôle activant. La tuberculine, en particulier, est, à ce point de vue, absolument l'inverse de la toxine tétanique.

Cette immunité locale est-elle fixe ou est-elle, comme l'immunité générale, sujette à des variations ? Dans ses expériences sur les ichtyotoxines, Gley a démontré que non seulement le sérum du hérisson, réfractaire à ces toxines, était antitoxique, mais que ses globules rouges ne pouvaient être hémolysés par elles ; l'immunité du hérisson était donc à la fois *humorale* et *cytologique*. Poursuivant ses expériences, Gley montrait ensuite qu'on pouvait faire apparaître cette double propriété humorale et cytologique chez

(1) WIDAL et NOBÉCOURT. *Loc. cit.*

(2) A. GY. *Loc. cit.*

(3) CAMUS, *Loc. cit.*

des animaux normalement très sensibles en les immunisant progressivement. *Ainsi on peut faire varier d'une façon parallèle l'immunité générale et l'immunité locale de l'hématie.*

De même dans la rage, Marie pense que la cellule cérébrale normalement sensible au virus peut être elle-même immunisée contre lui ; il explique ainsi certains faits d'immunité cérébrale persistante contre le virus rabique. Il ne lui a pas été possible d'accoutumer au poison tétanique les cellules nerveuses, même en déposant directement des doses graduellement croissantes de toxine ; mais il ne doute pas que si l'on avait la patience d'inoculer dans l'encéphale d'un chien des doses croissantes de toxine tétanique, on parviendrait à l'immuniser par cette voie nouvelle.

Ces faits sont intéressants, *ils montrent que l'immunité locale est, comme l'immunité générale, sujette à des variations d'où dépendra, dans une certaine mesure, la résistance du tissu à l'agent infectieux.* Ainsi nous apparaît plus complexe la notion de terrain dans laquelle il faut faire rentrer non seulement les propriétés humorales, mais aussi les *propriétés tissulaires* variables dans chaque organisme, et dans chaque organisme variables pour chacun des tissus qui le composent.

B. — *Propriétés bactériolytiques du tissu nerveux.*

Une autre manière du tissu nerveux de se défendre contre les toxi-infections est la bactériolyse des agents microbiens qui l'ont envahi. Il est banal d'opposer l'apparente inté-

grité de la substance nerveuse à l'intensité des lésions des méninges dans la méningite tuberculeuse ou certaines méningites aiguës ; dans les méningites tuberculeuses on ne trouve que peu de lésions histologiques, à peine quelques manchons péri-vasculaires, s'enfonçant en coins dans l'écorce cérébrale, alors que les méninges sont infiltrées et présentent des nappes de bacilles de Koch. Cette rareté des bacilles dans les centres nerveux n'est cependant pas une loi absolue, et bien des faits peuvent être constatés de tuberculoses typiques ou atypiques des centres nerveux contenant en plus ou moins grande abondance des bacilles de Koch ; néanmoins, si l'on considère la fréquence des cas où l'on soupçonne l'action du bacille de Koch, il en est bien peu que l'on puisse démontrer tuberculeux par la présence du bacille *in situ* dans le système nerveux.

Des constatations analogues ont été faites en matière expérimentale sur la tuberculose des centres nerveux. Renaud (1) insiste sur ce fait que les éléments nerveux paraissent peu souffrir du voisinage des produits tuberculeux et des bacilles eux-mêmes. « Le tissu nerveux nous a paru toujours intact, dit-il, les cellules nerveuses nous ont toujours apparues soit au voisinage des bacilles, soit à distance, avec leurs caractères normaux. Ces faits s'opposent aux grosses lésions destructives des cellules hépatiques ou rénales. Armand-Delille, dans sa thèse, avait fait les mêmes remarques histologiques. Ce fait n'est pas spécial à la tuberculose. Nous avons eu l'occasion de l'observer

(1) RENAUD. Contribution à l'étude de la tuberculose du cerveau. *Revue de Médecine*, 1907, p. 134.

chez une lèpreuse morte dans le service de notre Maître, M. de Beurmann ; les méninges présentaient des nappes de bacilles de Hansen, il n'y en avait aucun dans le tissu nerveux sous-jacent ; on peut observer des faits analogues dans des méningites pneumococciques ; et cependant dans tous ces faits, les bacilles, les microbes, sont arrivés par voie vasculaire aussi bien dans le tissu nerveux que dans les méninges. Le système nerveux se défend donc par un procédé qui, sans lui être spécial, est bien particulier : la bactériolyse. Les expériences *in vivo* de Renaud, de Gougerot et Troisier ; nos expériences *in vitro*, faites avec MM. Guillain, Gougerot et Troisier, montrent l'existence et parfois l'intensité du phénomène. Non seulement les bacilles ne sont plus colorables, mais ils sont détruits, et deviennent avirulents ; la lyse est donc poussée à sa dernière limite, il s'agit là d'une véritable *solubilisation* ; cette lyse ne se produit pas d'ailleurs sans dommage pour le tissu nerveux, puisqu'elle s'accompagne d'une fixation immédiate des toxines massées dans le corps bacillaire.

Un point très intéressant est l'inconstance de ces phénomènes bactériolytiques. Certains cerveaux sont très actifs, d'autres le sont très peu ou pas du tout ; cette faculté de bactériolyse, d'où dépend en partie l'immunité locale du système nerveux, est donc variable et dépend de propriétés inconnues encore de la cellule nerveuse.

Ces propriétés bactériolytiques vis-à-vis du bacille de Koch peuvent être démontrées par deux séries d'expériences *in vivo* et *in vitro*.

1^o *Bactériolyse in vivo du bacille de Koch.* — Renaud, dans une série d'expériences remarquables, est le premier qui ait

affirmé et démontré par l'expérimentation que « chez les animaux injectés avec de fortes doses de bacilles tuberculeux, le cerveau se débarrasse rapidement des bacilles ». On peut le prouver en injectant des bacilles de Koch soit dans les vaisseaux, soit directement dans le cerveau. A la suite d'une injection carotidienne de bacilles chez le lapin, on observe, par des autopsies faites en séries, tout d'abord des embolies bacillaires multiples qui semblent ne provoquer aucun trouble et qui ne se retrouvent que dans les 24 premières heures. « Par la suite, elles vont disparaître et il sera toujours très difficile de colorer des bacilles, même quand plus tard il existera de la tuberculose méningée ; les choses se passent à peu près de même quand l'injection de bacilles a été intra-cérébrale ; les bacilles fusent dans les espaces lymphatiques et Renaud les retrouve en petits amas dans le liquide céphalo-rachidien et les méninges ; au niveau du cerveau ils ont disparu. « On ne peut guère n'être pas étonné quand, sur des coupes d'un organe dans lequel on a, l'avant-veille, injecté des milliers de bacilles, il est impossible d'en colorer un seul... » Les animaux de Renaud sont, d'ailleurs, devenus tuberculeux, mais la dose qu'il injectait était formidable ; cependant cette tuberculose est restée discrète et latente, nullement comparable à la tuberculose péritonéale qui a tué ses animaux témoins en 6 semaines ; jamais il n'a pu reproduire de tubercule intra-cérébral et il conclut que le cerveau du lapin, dans les conditions où il s'est placé, est capable de détruire le bacille de Koch et d'atténuer sa virulence.

Gougerot et Troisier ayant refait des expériences d'inoculation intra-cérébrale de bacille de Koch chez le lapin et le

chat avec des bacilles tuberculeux humains, ont constaté à nouveau que ces injections n'étaient pas le plus souvent suivies de tuberculose des centres nerveux. La bactériolyse *in vivo* constatée ainsi cliniquement et expérimentalement est donc certaine ; peut-on la démontrer *in vitro* et préciser le mécanisme de destruction des bacilles ?

2° *Bactériolyse in vitro du bacille de Koch.* — Les expériences de lyse *in vitro* sont aussi démonstratives, elles ont été réalisées avec le tissu nerveux et avec des substances extraites chimiquement de ce tissu.

Deycke et Much (1) annoncèrent les premiers, en 1909, qu'ils avaient réussi à bactériolyser du bacille de Koch avec le cerveau ; ces faits ont été constatés en France par Gougerot et Troisier, par Guillain et nous-même. Lorsqu'on mélange *in vitro* de la substance nerveuse d'homme ou de cobaye finement broyée, avec une émulsion de bacille de Koch, on constate, par des prises successives, que les bacilles, d'abord nombreux et bien colorés, présentent un aspect granuleux en certains points ; ces granulations ne résistent plus à la décoloration par les acides, et deviennent basophiles, cette basophilie partielle semble précéder la lyse totale ; s'il existe des amas de bacilles de Koch dans la préparation, on constate qu'au centre les bacilles gardent l'acido-résistance tandis qu'à la périphérie les bacilles plus isolés deviennent en partie granuleux et basophiles. Plus tard, et dans un temps très variable suivant les cas (de 24 heures à 18 jours), on n'aperçoit plus, pour ainsi dire,

(1) DEYCKE et MUCH. Baktériolyse von tuberkelbazillen. *Munch. Med. Woch.*, 26 septembre 1909, n° 39, pp. 1985-1987.

que des ombres de bacilles, et finalement ils disparaissent.

Cette lyse bacillaire est inconstante et, dans un certain nombre d'expériences, les résultats ont été absolument négatifs ; en présence de ces faits, et pour démontrer que dans les cas où la lyse semblait exister, il ne s'agissait pas d'une simple perte de la propriété d'acido-résistance des bacilles sans diminution de virulence des microbes, il fallait procéder à des inoculations ; or ces inoculations de tissu nerveux avec bacilles de Koch lysés ont été souvent négatives ; les cobayes ont continué à augmenter de poids ; et si on les sacrifie au bout de plusieurs semaines et même au bout de plusieurs mois, on ne constate aucune lésion, ou seulement des lésions minimales et scléreuses alors que les cobayes témoins meurent de tuberculose généralisée. Notre deuxième série d'expériences est particulièrement démonstrative ; l'inoculation à des cobayes de cerveau et de poumon mélangés à des bacilles tuberculeux bovins très virulents (φ L. Vallée), au 10^e jour de contact, déterminait une tuberculose généralisée. Au 29^e jour de contact, on refit de nouvelles inoculations avec les mêmes émulsions. Les cobayes inoculés avec le cerveau plus bacilles et le foie plus bacilles restèrent indemnes ; le cobaye inoculé avec le poumon plus bacilles mourut de tuberculose généralisée. Il y a donc ici opposition très nette entre le cerveau et le foie, d'une part, et le poumon d'autre part. Le cerveau et le foie avaient complètement lysé le bacille de Koch, tandis que le poumon ne l'avait pas détruit ; ce ne sont pas là des faits isolés ; on en trouvera d'analogues dans les séries 4 et 5 de nos expériences de bactériolyse. Il faut cependant faire ressortir l'irrégularité et l'inconstance du phénomène sans que l'on

puisse actuellement en saisir la cause. Cette inconstance dans les résultats explique peut-être en partie l'irrégularité des faits cliniques ; sans doute est-ce à des faits analogues que l'on doit de constater tantôt des milliers de bacilles dans un tubercule du cerveau, et tantôt l'absence de tout bacille de Koch dans le tissu nerveux au cours des septicémies tuberculeuses ou dans des cas de méningite tuberculeuse. Des expériences en cours indiqueront peut-être si une imprégnation antérieure du cerveau par les poisons du bacille de Koch favorise ou non cette lyse bacillaire ; mais les résultats obtenus à cet égard ne sont pas encore assez nets pour qu'ils méritent d'être ici publiés.

Dans une autre série d'expériences, on a essayé de reproduire la bactériolyse du bacille de Koch avec des substances chimiques ou extraites du tissu nerveux ; ces recherches ont été longuement effectuées et discutées en Allemagne. Deycke et Much publièrent des résultats positifs avec différents extraits du cerveau (extrait acétonique, lécithine, choline, neurine) ; ils virent les bacilles disparaître des lames mais ils ne firent pas d'inoculation ; le bacille humain serait plus facilement détruit que le bacille bovin. Avec la choline et la neurine, cette lyse serait absolue et régulière. Des critiques de ces expériences furent publiées de divers côtés avec des résultats positifs et négatifs ; des recherches de Löwenstein (1), de Deycke et Much (2), de Zeuner (3), de

(1) LÖWENSTEIN. Zur angeblichen Auflösung der Tuberkelbacillen durch cholin und neurin. *Centr. f. baktér. Orig.* Bd 53, p. 541, 1910.

(2) DEYCKE et MUCH. Entgenung auf Lowensteins kritik unsereu Arbeit uber die bakter. von tuberkekb. *Centr. f. bak. Orig.* Bd 54, 1910, pp. 342-345.

(3) ZEUNER. *Centr. f. bakt. Orig.* Bd 54, pp. 345-349, 1910.

Sieber et Metalnikof (1), de Ditthorn (2), Jessen et Lydia Rabinowitsch (3) et de leurs discussions, il ressort que l'on peut obtenir avec des extraits du cerveau des résultats positifs de bactériolyse, mais tous les auteurs insistent sur l'inconstance et l'irrégularité de la lyse, sans qu'ils puissent en déceler la raison.

PROTOCOLE DES EXPÉRIENCES

A. EXAMEN SUR LAMES

Expérience I (9 octobre 1909). — Emulsion louche des bacilles de Koch homogènes dans l'eau salée à 7 p. 1000 stérilisée. On fait d'autre part une émulsion de substance cérébrale de cobaye dans de l'eau salée à 7 p. 1000. Mélange des 2 émulsions à 1 heure de l'après-midi. A 1 heure et à 3 heures les microbes restent nombreux et intacts. A 5 heures les microbes isolés dans la préparation ont disparu, il ne persiste que des amas bacillaires mal colorés à la périphérie. Le lendemain matin et après 24 heures, le plus grand nombre de microbes a disparu ; il existe une grande différence entre la première et la dernière lame. Les bacilles qui persistent paraissent granu-

(1) SIEBER et MÉTALNIKOFF. Zur frage der Bakter. der Tuberkelb. *Centr. f. bakt. Orig.* Bd 54, pp. 349-352, 1910.

(2) DITTHORN. Zur Bakter. der tuberkelb. *Berlin. klin. Woch.* 22 août 1910, pp. 1581-1583.

(3) JESSEN et LYDIA RABINOWITSCH. Z. fr. der Loslichkeit von tuberkelb. *Centr. f. bakt.* Bd 54, p. 454.

leux et deviennent basophiles. Les émulsions placées à 0° et à 37° ont donné des résultats identiques.

Expérience II (18 octobre 1909). — Technique identique, on opère avec du cerveau de cobaye et du foie de cobaye. L'examen des lames par prises successives toutes les 2 heures montre que les bacilles disparaissent à partir de la quatrième heure dans l'émulsion de cerveau. Le lendemain la bactériolyse est très nette. Dans l'émulsion de tissu hépatique elle s'est faite également d'une façon intense et il existe de grosses différences entre les premières et dernières lames (bacilles homogènes).

Expérience III (avril 1910). — Emulsion de bacilles φ L. Vallée (bacilles bovins très virulents) avec des purées de différents tissus de cobayes : rate, poumon, moelle osseuse, surrénale, cerveau, foie. La bactériolyse ne se fait que très légèrement dans l'émulsion de foie. Résultats négatifs pour les autres tissus.

Expérience IV (avril 1910). — Mêmes séries d'expériences. La bactériolyse est très nette pour le cerveau et le foie au bout de 48 heures, légère pour la moelle osseuse et les surrénales, nulle pour le poumon et la rate.

Expérience V (octobre 1910). — Même technique. Résultats négatifs.

Toutes les lames dans ces expériences étaient colorées et décolorées dans le même temps.

En présence de l'inconstance de ces résultats il fallait procéder à des inoculations.

B. INOCULATIONS DE SUBSTANCE NERVEUSE ET DE PURÉE
D'ORGANES MÉLANGÉS AVEC DES BACILLES DE KOCH

Première série d'expériences. — Inoculation d'une émulsion de bacilles φ L. avec la substance nerveuse après 48 heures de contact (dose 0 cmc. 3).

Cobaye, P. = 600, inoculation le 8 mars.

P. = 650 le 26 mars — aucune ulcération n'a suivi l'inoculation — pas d'adénite — l'animal est sacrifié et on ne trouve rien dans le péritoine, le foie, les poumons, on constate seulement au [niveau de la rate scléreuse et indurée deux granulations tuberculeuses de la grosseur d'une tête d'épingle, accolées l'une à l'autre.

Deuxième série d'expériences. — Inoculation à des cobayes de bacilles φ L. mélangés avec des purées de différents organes.

1^o Au 10^e jour de contact : 1^{re} inoculation.

Cobaye, P. = 700 (reçoit du cerveau avec bacilles, dose = 0 cmc. 25), meurt le 55^e jour de tuberculose généralisée (P. = 480).

Cobaye témoin reçoit du poumon avec des bacilles même race (dose 0 cmc. 25). P. = 550, est sacrifié le 55^e jour — tuberculose généralisée (P. = 420).

2^o Au 29^e jour de contact :

Cobaye 55 reçoit du cerveau et bacilles P. = 690. 1 mois et demi après P. = 750. Pas trace de tuberculose (a été sacrifié).

Cobaye 95 reçoit du foie et bacilles — sacrifié en même temps que le cobaye 55 P. = 600. Petit nodule gros comme une tête d'épingle sur la face supérieure du foie (a maigri de 50 grammes).

Cobaye 40 (P. = 450) reçoit le poumon et bacilles — sacrifié en même temps que les précédents. P. = 270. Tuberculose viscérale généralisée.

Troisième série d'expériences. — 1^{er} juin 1910. Macération d'une émulsion de bacilles tuberculeux (φ L.), 20 gouttes avec 2 cmc. 50 de divers organes de cobayes, le tout dans des conditions d'asepsie absolue — une partie des purées d'organes a été chauffée à 56° avant d'ajouter les bacilles.

Après 13 jours de contact, inoculation de 0,2 des mélanges à divers cobayes au niveau de la région inguinale.

N° 1. Cerveau. P. = 550. Mort le 13 juillet. P. = 625. Aucune trace de tuberculose ni d'adénite, rate normale. Au niveau du foie il existe un abcès qui a sans doute provoqué la mort de l'animal. L'examen histologique et bactériologique a démontré qu'il ne s'agissait pas de tuberculose.

N° 2. Foie (chauffé à 56°). P. = 470. Sacrifié le 28 août. P. = 750. Rien à l'autopsie.

N° 3. Rate. P. = 450. Sacrifié le 28 août. P. = 730. Rien à l'autopsie.

N° 4. Rein. P. = 480. Sacrifié le 25 août. P. = 780. Rien à l'autopsie.

N° 5. Capsules surrénales. P. = 560. Sacrifié le 16 septembre. P. = 550. *Adénite tuberculeuse et tuberculose pulmonaire.*

N° 6. Poumon. P. = 370. Sacrifié le 3 septembre. P. = 600. *Adénite tuberculeuse suppurée à gauche.*

Quatrième série d'expériences. — Même technique avec des bacilles tuberculeux humains. Dans ces expériences le cerveau ayant été infecté n'a pu être inoculé. Mais les résultats obtenus avec les autres viscères confirment la 3^e série. Le rein et le foie ont lysé les bacilles alors que le poumon ne les a pas lysés.

Des témoins nous ont prouvé que dans les mêmes conditions, le bacille de Koch conservé dans l'eau salée stérilisée n'avait pas perdu sa virulence.

CONCLUSIONS

De l'ensemble des observations et des expériences contenues dans cette thèse, on peut tirer les conclusions générales suivantes :

1^o Les poisons microbiens, toxine diphtérique, toxine tétanique, les poisons des bacilles tuberculeux, la malléine, les poisons exogènes : strychnine et essences des boissons alcooliques, les poisons de l'anaphylaxie *se fixent sur le système nerveux.*

2^o *Cette fixation, pour les poisons à effets physiologiques différents, se fait sur des territoires nerveux différents* et les données que la clinique indique ont été vérifiées par des expériences, montrant par exemple que les essences de boissons alcooliques se localisent surtout dans la région bulbaire et la strychnine sur les cellules des cornes antérieures de la moelle.

3° *Cette fixation, pour des poisons à effets physiologiques différents, se fait sur telle ou telle partie de la cellule nerveuse ; c'est ainsi que les poisons tuberculeux, la malléine, la toxine diphtérique se fixent surtout sur les éléments lipoides et la toxine tétanique sur les éléments protéiques.*

4° *La formation du complexe : tissu nerveux et toxine entraîne une transformation des propriétés de la toxine fixée. Les toxines tuberculeuse, morveuse, diphtérique sont activées, la toxine tétanique est en partie neutralisée par le tissu nerveux.*

5° Cette fixation des toxines diphtérique et tétanique s'accompagne-t-elle d'une transformation absolue de la toxine en poison secondaire ? Cette question est encore à l'étude. Chaque fois que la toxine diphtérique et la toxine tétanique ont été retrouvées dans les tissus, et spécialement dans le tissu nerveux, elles ont déterminé les mêmes effets physiologiques et les mêmes lésions anatomiques que les toxines primitives, et elles n'ont agi qu'après une période d'incubation. Cependant, des faits observés expérimentalement dans la diphtérie, il ressort que ces corps toxiques ne sont qu'irrégulièrement neutralisés par l'antitoxine diphtérique.

6° *La fixation du poison primitif est suivie d'une fixation de poisons secondaires. Il faut admettre qu'un certain nombre de poisons secondaires de nature banale, résultant de l'évolution de la maladie primitive, et produits dans les*

tissus, se fixent aussi sur le système nerveux. Il se produit là une sorte de cercle vicieux : l'organisme intoxiqué est lui-même foyer producteur de poisons secondaires.

7° *Le tissu nerveux est capable d'adsorber les antitoxines.* Cette adsorption *in vivo* est facile à réaliser par la voie intracérébrale, et ne se fait par voie sanguine que si l'antitoxine circulante est amenée d'une façon massive au contact des éléments nerveux.

8° *Les complexes cerveau-toxine sont réversibles in vitro vis-à-vis de l'antitoxine correspondante* (diphtérie, tétanos). Il est démontré que dans le tétanos expérimental par injection intracérébrale de toxine tétanique, cette réversibilité peut également s'obtenir *in vivo*, soit en introduisant l'antitoxine par voie intracérébrale, soit en faisant, par voie carotidienne, des injections massives d'antitoxine. Au point de vue thérapeutique, ces faits amènent la pratique des injections massives d'antitoxine diphtérique, au cours des paralysies diphtériques. Pour le tétanos, ils ouvrent la voie à des recherches nouvelles nécessaires pour modifier l'antitoxine tétanique, et la rendre plus facilement adsorbable par les cellules nerveuses.

9° *Le système nerveux, territoire spécial placé en dehors de l'immunité générale, est doué d'une immunité locale*, se manifestant par des propriétés antitoxiques vis-à-vis de certains poisons et bactériolytiques vis-à-vis de certains microbes. Cette immunité cytologique est variable suivant les individus,

et de l'étude de ces variations, peut-être pourra-t-on espérer dans l'avenir des conséquences thérapeutiques intéressantes.

Vu : le Doyen,
LANDOUZY.

Vu : le Président de la thèse,
A. CHAUFFARD.

Vu et permis d'imprimer,
Le Vice Recteur,
LIARD.

BIBLIOGRAPHIE ⁽¹⁾

ANESTHÉSIIQUES

ARCHANGELSKY. — Ueber die Vertheilung des chloralhydrats und acetons im Organismus. *Arch. fur expér. pat.*, 1901 ; vol. 46, pp. 347-370.

BAUM. — Zur théorie der Alkoholnarkose. *Arch. fur expér. pat.*, vol. 42, pp. 119-137, 1902.

CLAUDE-BERNARD. — Leçons sur les anesthésiques. Paris, 1875.

GREHANT. — Recherches expérimentales sur l'intoxication par l'alcool éthylique. *Société de Biologie*, 21 octobre 1899, pp. 808-810.

MANSFELD. — Inanition und Narkose. *Arch. int. de pharm. et thér.*, 1905 ; vol. 15, pp. 467-486.

H. MEYER. — Zur théorie der Alkoholnarkose. *Arch. fur expér. pat.*, 1899 ; vol. 42, pp. 109-118 et vol. 46, pp. 338-346.

NICLOUX. — Sur le dosage de petites quantités de chloroforme. *Société de Biologie*, 13 janvier 1906, p. 88.

(1) Nous ne donnons ici la bibliographie que des ouvrages ou publications cités dans le courant de la thèse.

NICLOUX. — Méthode de dosage de petites quantités de chloroforme dans le sang ou dans un liquide aqueux quelconque. *Ibid.*, 13 janvier 1906, p. 93.

— Sur l'anesthésie chloroformique ; dosage du chloroforme dans le sang avant et pendant l'anesthésie déclarée : quantité dans le sang au moment de la mort. *Ibid.*, 20 janvier 1906, p. 144.

— Sur l'anesthésie chloroformique ; dosage du chloroforme dans le sang après l'anesthésie pendant la période de retour. *Ibid.*, 20 janvier 1906, p. 147.

— Sur la quantité de chloroforme dans les tissus et en particulier dans le tissu adipeux au moment de la mort par cet anesthésique. 27 janvier 1906, p. 206.

— Teneur respective en chloroforme des globules et du plasma sanguin pendant l'anesthésie. *Ibid.*, 3 février 1906, p. 248.

— Passage du chloroforme de la mère au fœtus. *Ibid.*, 24 février 1906, p. 373.

— Dosage de petites quantités d'éther pur. Méthode de dosage de petites quantités d'éther dans l'air, dans le sang ou dans un liquide quelconque de l'organisme, dans les tissus, 8 et 15 décembre 1906, pp. 577-606.

— Sur l'anesthésie par l'éther ; dosage de l'éther dans le sang (artériel et veineux) au seuil de l'anesthésie, pendant l'anesthésie, au moment de la mort. *Ibid.*, 29 décembre 1906, p. 728.

— Dosage de petite quantité de chlorure d'éthyle pur. *Ibid.*, 14 décembre 1907, p. 689.

NICLOUX. — Sur le sort du chloroforme dans l'organisme. *Ibid.*, 24 juillet 1909, p. 274.

— Sur le sort du chloroforme dans l'organisme ; méthode de dosage permettant l'étude de cette question. *Ibid.*, 7 mai 1910, p. 805.

— Décomposition du chloroforme dans l'organisme. *Ibid.*, 14 mai 1910, p. 822.

— Sur un certain nombre de produits relatifs à la décomposition du chloroforme dans l'organisme. *Ibid.*, 25 juin 1910, p. 1121.

— Les produits de décomposition du chloroforme dans l'organisme. *Journal de physique et pathologie générales*, 1910, pp. 657-672 et pp. 681-695.

— Les anesthésiques généraux au point de vue physico-chimique. Dernière édition.

PAULY et BONNE. — Etude sur un cas d'intoxication aiguë par l'absinthe. *Lyon-Médical*, 25 juillet 1897, n° 30, pp. 431-433.

POHL. Ueber Aufnahme und Vertheilung des Chloroforms in thieren organismus. *Arch. fur exp. pat.*, 1891, vol. 28, pp. 239-255.

REICHER. — Chemisch expér. studien zur Kenntniss der Narkose 1908, vol. 65 ; pp. 235-268. *Arch. fur. exp. pat.*

RUBOW. — Ueber den lecithingehalt des Herzens und der Nieren unter normalen Verhalt. im Hungerzustande und bei der fettigen degeneration. *Arch. fur exp. und pharm.*, 1905, vol. 52 ; pp. 173-204.

TISSOT. — Détermination des proportions de chloroforme que l'on constate dans le cerveau et dans le sang dans la mort par le chloroforme. *Société de Biologie*, 27 janvier 1906, p. 1575.

DIPHTÉRIE

AUBERTIN. — Contribution à l'étude clinique des paralysies diphtériques. *Archives générales de médecine*, 1903, p. 321.

— Note sur quelques particularités cliniques des paralysies diphtériques. *Société Médicale des Hôpitaux*, 9 janvier 1903, pp. 12-17.

AUBERTIN et BABONNEIX. — Paralyse unilatérale du voile succédant à des angines unilatérales. *Société de Pédiatrie*. Novembre 1902.

AUBINIÈRE. — La diphtérie prolongée. *Thèse de Paris*, 1902-1903.

AUSSET. — *Archives de maladies des enfants*, 1907, p. 445.

BALLAN. — *Thèse de Bordeaux*, 1901.

BABONNEIX. — Monoplégie diphtérique expérimentale. *Société de Biologie*, 25 octobre 1902, p. 1163 et *Gazette hebdomadaire*, 30 octobre 1902.

— Paralyse diphtérique expérimentale. *Société de Biologie*, 15 novembre 1902, p. 1269.

— Paralysies ascendantes aiguës dans la diphtérie expérimentale. *Archives générales de Médecine*. Décembre 1903, pp. 3201-3211.

BABONNEIX. — Nouvelles recherches sur les paralysies diphtériques. *Thèse de Paris*, 1904.

— Paralysies diphtériques et névrites ascendantes. *Revue de maladies de l'enfance*. Avril 1903.

— Exposé de titres. *Concours agrégation*, 1910.

BARBIER et LOBLIGEON. — Sur les formes prolongées ou récidivantes et les formes à rechute de la diphtérie. Sérothérapie intensive applicable à ces cas, aux diphtéries trachéo-bronchiques et aux accidents de l'intoxication tardive. *Société Médicale des Hôpitaux*, pp. 643-657, 14 juin 1901.

BRUSCHETTINI et CALCATERRA. — Lecittina et Tossina Difterica. *Annali dello Istituto Maragliano*, 4^e vol., 1910, p. 14.

CHAMBON. — *Année médicale de Caen*, mai 1905. Cité par Mongour. *Mémoire de 1906*, p. 244.

COMBY. — Traitement des paralysies diphtériques. *Société Médicale des Hôpitaux*, 15 juin 1906, pp. 626-631 et 17 mai 1907, pp. 497-504.

— Deux cas de paralysies diphtériques terminés par la mort. *Société médicale des Hôpitaux*, 7 mai 1909, pp. 828-830.

CONNIO. — Sulla diffusione dell'organismo della tossina difterica. *Annali dell'istituto maragliano*, Mai 1909, pp. 184-191.

FERRÉ et MONGOUR. — Traitement des paralysies diphtériques d'origine toxique par les injections de sérum. *Annales de Médecine et de Chirurgie de Bordeaux*, 20 décembre 1898, n° 4, pp. 64-71.

- GRIMAUX. — Le traitement de la diphtérie par injections de doses massives de sérum antidiphtérique. *Thèse de Lille*, 1906-1907.
- GUILLAIN et LAROCHE. — Physiologie pathologique des paralysies diphtériques. *Société Médicale des Hôpitaux*, 15 octobre 1909, pp. 441-444.
- GUILLAIN, LAROCHE et GRIGAUT. — Considérations sur la méthode intra-cérébro-inoculation pour la recherche dans le névraxe. Fixation de la toxine diphtérique sur la substance nerveuse. *Société Médicale des Hôpitaux*, 12 novembre 1909, pp. 544-547.
- GUINON et PATER. — Inefficacité de la sérothérapie contre les paralysies diphtériques. *In Semaine médicale*, 1906, p. 512.
- LAROCHE et GRIGAUT. — Adsorption et activation de la toxine diphtérique par la substance nerveuse et ses lipoides phosphorés. *Société de Biologie*, 1^{er} avril 1911, p. 516.
- MIDDLETON. — Diphtér. Paral. treated by injections of the antidiph. serum of Roux : *Lancet*, 1908, 2^e semestre, pp. 156-157.
- MANDY. — Traitement des paralysies diphtériques par les injections de sérum antidiphtérique. *Thèse de Lyon*, 1907-1908.
- MEYER. — Beitrag zur Kenntniss der dipht. Vergiftung *Arch. Int. de pharmacodynamie*, 1905. Bd., 15, pp. 419-426.
- MÉRY, WEILL HALLÉ et PARTURIER. — Sérothérapie intensive dans le traitement des angines graves et des paralysies diphtériques. *Société Médicale des Hôpitaux*, 7 mai 1909, pp. 806-827.

- MONGOUR. — Traitement des paralysies diphtériques par le sérum de Roux. *Mémoire de la Société de Médecine et de Chirurgie de Bordeaux*, 16 novembre 1906, pp. 524-529.
- MORQUIO. — Paralysies diphtériques généralisées et graves guéries par les injections de sérum ; in *Arch. maladies des enfants*, 1901, p. 109.
- MOURNIAC. — *Thèse de Paris*, 1905.
- NETTER. — *Archives générales de Médecine*, 1906, p. 1142.
- L. PETIT. — Sur les propriétés lécithinophiles des toxines tétaniques et diphtériques. *Société de Biologie*, 9 mai 1908.
- ROGER et HAUSHALTER. — *Rapport au Congrès de Nancy*, 1896.
- ROLLESTON. — Treatment of diphteritic paral. with antitox. *Lancet* du 4 août 1906, p. 323.
- ROUX et YERSIN. — Contribution à l'étude de la diphtérie. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1889, pp. 273-288.
- SICARD et BARBÉ. — Paralysies diphtériques généralisées progressives traitées par les injections répétées de sérum antidiphtérique (540 centimètres cubes). Guérison, absence d'anaphylaxie. *Société Médicale des Hôpitaux*, 1907, pp. 1445-1449.
- WIDAL. — *Société Médicale des Hôpitaux*, 1901, p. 657.

TÉTANOS

- ASAKAWA. — Die basis der natürlichen immunitate des huhns geg. tetanus. *Centr. für Bakt.*, 1898 (origin.), pp. 166-174 et pp. 234-250.

BESREDKA. — De la fixation de la toxine tétanique par le cerveau. *Annales de l'Institut Pasteur*, 25 février 1905, pp. 138-147.

BEURNIER. — Tétanos traité par les injections intra-cérébrales de sérum antitétanique. *Revue de Chirurgie*, p. 750, 1899.

BLUMENTHAL. — Ueber die Veranderung des Tetanusgiftes im thierkorper und seine Beziehung zum antitoxin *Deut. Méd. Woch.*, 1898, 24 mars, pp. 185-188.

CAMUS. — Traitement du tétanos expérimental à la période de contractures : 1^{re} note, *Société de Biologie*, 1910, p. 460 ; 2^e note, *Société de Biologie*, 9 avril 1910, p. 612.

— Lésions macroscopiques du tétanos expérimental guéri. *Société de Biologie*, 9 juillet 1910, p. 70.

— Contribution à l'étude du traitement du tétanos expérimental. *Société de Biologie*, 29 avril 1911, p. 633.

— Traitement du tétanos expérimental par les injections bulbaires et parabolbaires de sérum antitétanique. *Société de Biologie*, 6 mai 1911, p. 689.

CHAUFFARD et QUENU. — Tétanos traumatique traité et guéri par une injection intra-cérébrale. *Presse Médicale*, 18 juin 1898, p. 325.

Mlle CERNOVODEANU et Victor HENRI. — Recherches sur la toxine et l'antitoxine tétanique. *Société de Biologie*, 9 mars 1907, p. 392.

— Sur le mode d'adsorption de la toxine tétanique. *Société de Biologie*, 1907, p. 812.

COURMONT et DOYON. — Sur le mode d'action de la toxine tétanique. *Société de Biologie*, 9 juillet 1898, p. 750.

— Mécanisme de production des contractures du tétanos. *Archives de Physique*, janvier 1893, pp. 64-74.

— Quelques points particuliers de la pathogénie des contractures du tétanos. *Archives de Physique*, janvier 1893, pp. 114-121.

— Influence comparée du poison tétanique sur l'excitabilité des systèmes nerveux moteurs et sensitifs. *Archives de Physique*. Avril 1894, pp. 391-396.

— Quelques considérations théoriques sur la sérothérapie du tétanos. *Archives de Physique*, 1896, pp. 267-270.

DANYSZ. — Contribution à l'étude de l'immunité, propriétés des mélanges de toxines avec leurs antitoxines. *Annales de l'Institut Pasteur*, pp. 581-595.

ANGELO FONSECA. — Les inoculations cérébrales dans le traitement du tétanos et le tétanos cérébral. *Société de Biologie*, 16 juillet 1898, p. 779.

GARNIER. — Un cas de tétanos traité par l'injection intra-cérébrale antitoxine, guérison. *Presse Médicale*, 24 août 1898, p. 109.

IGNATOWSKY. — Comment se comportent différents tissus de l'organisme vis-à-vis de la toxine tétanique. *Centr. f. Bakt.*, 5 novembre 1903 ; in *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1904, p. 129.

JOUKOWSKI. — De l'influence de la toxine tétanique sur le sys-

- tème nerveux central. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1900, pp. 644-478.
- LAIGNEL-LAVASTINE. — Cytologie nerveuse d'un cas de tétanos. *Archives de Médecine expérimentale*. Septembre 1903, p. 653.
- LANDSTEINER et RAUBITSCHK. — In *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1909, p. 631.
- KNORR. — *Munch Méd. Woch.*, 1898, n° 12, p. 364.
- LANDSTEINER et EISLER. — *Centr. fur Bakt.*, 1905, vol. 39.
- LANDSTEINER et BOTTERI. — Ueber Verb. von tetanus toxin. mit. lipoid. *Centr. fur Bakt.* 42. Vol. 6, 29 octobre 1906, p. 562.
- LAROCHE et GRIGAUT. — Rôle des protéines dans l'adsorption et la neutralisation de la toxine tétanique par la substance nerveuse. *Société de Biologie*, 1911, p. 657.
- MARIE et TIFFENEAU. — Etude de quelques modes de neutralisation de toxines bactériennes. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. 22, pp. 289-299 et pp. 644-657, 1908.
- MARIE. — Recherches sur la toxine tétanique. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1897, pp. 591-608.
- Recherches sur les propriétés antitétaniques des centres nerveux de l'animal sain. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898, pp. 81-95.
- Sensibilité des cellules cérébrales à la toxine tétanique. *Société de Biologie*, 22 juin 1907, p. 1164.
- MARIE et TIFFENEAU. — Mise en liberté par la papaïne de la

toxine tétanique fixée par la substance nerveuse. *Société de Biologie*, 29 juin 1907, p. 1187.

MORAX et MARIE. — Note sur les propriétés fixatrices de la substance cérébrale desséchée. *Société de Biologie*, 27 décembre 1902.

METCHNIKOFF. — Recherches sur l'influence de l'organisme sur les toxines : 1^{er} mémoire, 1897, *Annales de l'Institut Pasteur*, pp. 801-809 ; 2^e mémoire, 1898, *Annales de l'Institut Pasteur*, pp. 81-91 ; 3^e mémoire, 1898, *Annales de l'Institut Pasteur*, pp. 262-271.

MORAX et MARIE. — Recherches sur l'adsorption de la toxine tétanique. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1902, pp. 818-832. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1903, pp. 335-342.

NIMIER. — Tétanos traité par le sérum antitétanique en injection intra-cérébrale et sous-cutanée. Mort. *Société de Chirurgie*, p. 742, 1899.

OTTO LAEWI et HANS MEYER. — Ueber Tetanusgift Empfindlichkeit und ueberempt. Extrait in *Journal de Physiologie et Pathologie générale*, 1909, p. 343.

ROGER. — Action de la strychnine et du chloral sur les animaux tétaniques. *Société de Biologie*, 20 mai 1899, p. 392.

REHNS. — Tétanotoxine carmin et bétaine. *Société de Biologie*, 1904, p. 692.

ROUX et BORREL. — Tétanos cérébral et Immunité contre le tétanos. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898, p. 225.

TAKAKI. — Ueber tetanus gift. bindende bestandteile des gehirns Beitr. *Zeitsf. Chem. Phys. und. Pat.*, 1908, t. II, p. 238, in *Bulletin Pasteur*, 1908, p. 603.

TIBERTI. — De la transmission du poison tétanique au centre de la moelle épinière par les filets nerveux. *Centr. f. Bakt.* 1905, pp. 281-413 et 499-625.

TROISIER et ROUX. — Sur la localisation de la toxine tétanique dans la région bulbo-protubérantielle. *Société médicale des Hôpitaux*, novembre 1909.

VINCENT. — Sur les propriétés des mélanges de toxine et d'antitoxine tétanique. *Société de Biologie*, 4 mai 1907, p. 158.

— Action de la bile sur la toxine tétanique. *Société de Biologie*, 7 décembre 1907, p. 623 et 14 décembre 1907, p. 692.

WASSERMANN. — Ueber eine neue art von kunstlicher Immunität Berl. ; *Klin W'och.*, 1898, n° 1, p. 4.

WASSERMANN et TAKAKI. — Ueber Tetanusantitoxi. Erges-ten des Normalen Centralnervèn system. *Berl. Klin. W'och.*, 1898. n° 1, p. 5.

TUBERCULOSE

ALQUIER et BAUDOUIN. — Méningo encéphalée subaiguë chez un tuberculeux. *Archives de médecine expérimentale*, 1907, p. 18.

ANGLADE. — La cérébroscélrose d'origine tuberculeuse. *Congrès de la tuberculose*. Paris, octobre 1905, p. 486.

ARMAND DELILLE. — Réaction des méninges à certains poisons du bacille tuberculeux humain. *Archives de médecine expérimentale*. Mai 1902, pp. 277-296.

ARMAND DELILLE. — Méningite spinale spastique par le poison caséifiant du bacille tuberculeux. *Société de Biologie*, Octobre 1901 p. 885.

— Du mode d'action sur les méninges, des poisons locaux du bacille tuberculeux. *Société de Biologie*, 26 juillet 1902, p. 1013.

— Toxicité intracérébrale pour le cobaye tuberculeux du liquide céphalo-rachidien dans la méningite tuberculeuse. *Société de Biologie*, 26 juillet 1902, p. 1010.

— Rôle des poisons du bacille de Koch dans la méningite tuberculeuse et la tuberculose des centres nerveux. *Thèse de Paris*, 1903.

ARMAND DELILLE et HUET. — Contribution à l'étude des poisons tuberculeux. Recherches sur le mode d'action respectif et réciproque de différents poisons extraits du bacille tuberculeux. *Journal de Physiologie et Pathologie générales*, 1906, pp. 1056-1061.

AUCLAIR. — Recherches sur les poisons microbiens. *Archives de Médecine expérimentale*. Novembre 1903, pp. 725-752.

— Etude expérimentale sur les poisons du bacille tuberculeux humain. Essai de vaccination et de traitement. *Thèse de Paris*, 1897.

— La nature des processus tuberculeux éclairée par l'étude du poison du bacille de Koch. *Revue de la Tuberculose*, 1904, n° 1.

AUCLAIR. — Essai de sérothérapie expérimentale antituberculeuse, à l'aide du sang de poule traité. *Archives de Médecine expérimentale*, 1896, pp. 445-458.

BOMBICI. — *In* GOUGEROT, l'Encéphale 1909, n° 3.

BOUR. — Paralysies générales et tuberculose. *Thèse de Paris*, 1903.

BORREL. — Action de la tuberculine et de certains poisons bactériens sur le cobaye sain ou tuberculeux, par l'inoculation sous-cutanée ou intracérébrale. *Société de Biologie*, 7 avril 1900, p. 359.

— Nécotuberculose et sensibilisation par des bacilles tuberculeux morts. *Bulletin de la Société de Pathologie expérimentale*. T. I, 1908, n° 7, p. 420.

CALMETTE, MASSOL et BRETON. — Sur les propriétés lécithinophiles des bacilles tuberculeux et de la tuberculine. *C. R.*, 30 mars 1908, pp. 676-679.

CAMUS et PAGNIEZ. — Acides gras et bacilles tuberculeux. *Presse médicale*, 30 janvier 1907, n° 9, p. 15.

CANTACUZÈNE. — Recherches sur la maladie expérimentale provoquée par l'inoculation de bacilles tuberculeux dégraissés. *Annales de l'Institut Pasteur*, novembre 1905, p. 699.

CARRIÈRE. — Les troubles nerveux périphériques de la tuberculose pulmonaire. *Gazette des Hôpitaux*, 29 septembre 1901, n° 109, pp. 1041-1048.

CHARTIER. — Encéphalites aiguës survenant chez les tuberculeux. *Thèse*, 1906-1907.

DANA et HUNT. — *Medical News*, 1904, p. 673.

DELAMARE. — Paralysies ascendantes aiguës, probablement toxi-tuberculeuses. *Société de Biologie*, 30 novembre 1901, p. 1027.

- GILBERT et LION. — Des paralysies infectieuses expérimentales. *Gazette hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie*, n° 23, 6 juin 1891, p. 271.
- GOUGEROT. — La bacillo-tuberculose non folliculaire. *Thèse de Paris*, 1908,
- L'encéphalite aiguë bacillaire non folliculaire. *Encéphale* n° 3, 1909.
- GRANCHER et LEDOUX-LEBARD. — Etude sur la tuberculose expérimentale du lapin. *Archives de Médecine expérimentale*, mars 1891, n° 2, pp. 145-158.
- Tuberculose aviaire et humaine. *Ibid.*, janvier 1892, n° 1, pp. 1-27.
- GRANCHER, MARTIN et LEDOUX-LEBARD. — Recherches sur la tuberculose expérimentale, 14 février 1891. p. 111. *Société de Biologie*, I.
- HAMMERSCHLAG. — Bakt. Chemis. Untersuch. uber Tuberkel. *Centr. fur Kl. Méd.*, 1891, p. 1.
- KLIPPEL. — Paralyse générale protubérantielle d'origine tuberculeuse. 3^e Congrès des médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française. Bruxelles, 1903.
- Paralyse générale tuberculeuse. *Revue neurologique*, 1905, p. 377.
- KOCH. — Forte. der Mitt. uber ein Heilm. geg. Tuber. *Deut. Méd. Woch.*, 1891, 15 janvier, pp. 101-102.
- LAIGNEL-LAVASTINE. — Recherches histologiques sur l'écorce cérébrale des tuberculeux. *Revue médicale*, 1906, pp. 270-303.

- LANDOUZY. — Contribution à l'étude des convulsions et paralyties liées aux méningo-encéphalites frontales parotidiennes, 1876. *Thèse*.
- LÉPINE. — Etude sur l'encéphalite subaiguë curable des tuberculeux. *Revue de Médecine*, 1908, p. 820.
- LINGELSHEIM. — *Deut. Méd. Woch.*, 1898, n° 34.
- MAFFUCCI. — Ueber die Werk. der rein. stér. culturen des Tuberk. *Centr. fur. All. Pat. und Pathol. Anat.*, 1890, n° 26, p. 525.
- MARTIN et VAUDREMER. — *Congrès de Paris*, 1900.
- NADEJDE. — Hypersensibilisation à la tuberculine des cellules nerveuses situées au voisinage d'un foyer tuberculeux intracérébral. *Société de Biologie*, 12 mai 1909, p. 994.
- PÉRON. — Recherches sur la tuberculose des méninges. *Archives générales de Médecine*, 1898, pp. 412-567.
- RENAUD. — Contribution à l'étude de la tuberculose du cerveau. *Revue médicale*, 1907, p. 134.
- ROUX (Jean Ch.). — Méningite tuberculeuse expérimentale chez le chien. *Archives internationales de Pharmacodynamie*, 1902.
- SICARD. — Essais d'injections microbiennes toxiques et thérapeutiques par voie céphalo-rachidienne. *Société de Biologie*, 30 avril 1898, p. 472.
- Inoculations sous-arachnoïdiennes chez le chien, voie crânienne, voie rachidienne. *Société de Biologie*, 1898, p. 998.
 - Tuberculose et pneumococcie sous-arachnoïdienne expérimentale. *Ibid.*, p. 999.

- SLATINÉANU et DANIELOPOLU. — Sur la sensibilité du cobaye à l'injection intra-cérébrale de bacilles tuberculeux, par une injection préalable de tuberculine. *Société de Biologie*, 1909, p. 652.
- VALLÉE. — Bacilles tuberculeux dégraissés. *Société de Biologie*, 1906, p. 369.
- WISSMANN. — Wirkung todt. tuberk. und des Tuberk. Aufden Thier Organismus. *Vir. Arch.* 1892, 129, pp. 163-170.
- WEYL. — Zur Chem. und Toxic. des Tuberkelbac. *D. M. W.*, 1891, p. 256, 12 février.

ALCALOIDES

- BAGLIONI. — L'excitabilité diretta dei Centri nervosi agli stimoli artificiali. *Arch. f. Allg. Patho.*, vol. 10, 1910, pp. 87-136 et *Ibid.*, Contributi alla physiol. general, dei centri nervosi, vol. 9, 1909, pp. 1-54.
- BROUARDEL et THOINOT. — Note sur le mécanisme qu'exercent vis-à-vis de la strychnine, la pulpe nerveuse et diverses autres substances. *Société Médicale des Hôpitaux*, 25 mars 1898, pp. 276-283.
- CZYLARZ. — Und Donath ein Beitrag zur lehre von der entgift. *Cent. fur. inn. méd.* Bd. 21, n° 13, 31 mars 1900, p. 321.
- GY. — Tabagisme. *Thèse de Paris*, 1909.
- LANGMANN et MELTZER. — Wird Strychn. Durch. Lebend. Thier Geweb. entgift. *Centr. fur Inn. Méd.*, Bd 21, n° 37, 15 septembre 1900, pp. 929-934.
- TORATA SANO. — 1^o Mém. Ueber die Entg. von Strych. und

Kokain. durch. das Rückenmark. *Arch. für die Gesamte Phys.*, 120, 1907, pp. 367-399.

— Mém. Ueber das Entg. Vermogen eim Zel. Gehirn Absch. Gegen. dem Strych. *Ibid.*, 124, 1908, pp. 369-380.

— 3^e Mém. Ein Beitrag zur Kenntnis der Strych. und Koffeinwir. *Ibid.*, pp. 381-391.

WIDAL et NOBÉCOURT. — Recherches sur l'action antitoxique des centres nerveux pour la strychnine et la morphine. *Société Médicale des Hôpitaux*, 25 février 1898, pp. 182-184.

DE WAELE. — Du rôle des lécithines dans l'adsorption des alcaloïdes. *Zeit. für Immun., und expér. therap.*, 1909, pp. 504-511.

GÉNÉRALITÉS ET IMMUNITÉ

ACHARD et FLANDIN. — Toxicité des centres nerveux pendant le choc anaphylactique. *Société de Biologie*, 1910, p. 133.

ARRHENIUS. — La chimie physique dans ses rapports avec la sérothérapie. 2^e année, t. II, n° 13, 15 juillet 1904, p. 553.

BELIN. — Héritéité de l'anaphylaxie rénique. *Société de Biologie*, 1910, 28 mai, p. 906.

ABELOUS et BARDIER. — *Société de Biologie*. Urohypotensine et urémie. 16 juillet 1910, p. 121, t. LXIX. Affinité de l'urohypotensine pour la substance cérébrale, le cerveau comme source principale de la substance anaphylactique. T. LXIX, 9 juillet 1910, p. 68. Augmentation de la sensibilité des animaux par l'injection préalable ou le mé-

lange à cette toxine de l'extrait du cerveau d'un animal tué par l'urohypotensine. *C. R.*, p. 88, 4 juillet 1910.

DEGROLY. — Disparition de la toxine diphtérique injectée dans le sang. *Archives internationales de Pharmacie et Thérapie*, 1897, pp. 61-75.

— Pouvoir toxique et antitoxique du sang. (Av. Ronsse) *Ibid.*, p. 897.

GENGOU. — Contribution à l'étude de l'adhésion moléculaire et de son intervention dans divers phénomènes biologiques. *Archives internationales de physiologie*, 1^{er} mémoire, 30 septembre 1908 ; 2^e mémoire, 30 novembre 1908.

LEWIN. — Traité de toxicologie, traduit par POUCHET, 1903, Paris.
O. Doin, édit., 1118 pages.

MARTINET. — Les hypnotiques à radicaux alcooliques. *Presse médicale*, 10 juillet 1907, n° 55, pp. 434-436.

MASOIN. — De la rapidité d'adsorption des poisons par l'organisme. *Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1903, p. 465.

NICOLLE. — Conception générale des anticorps et de leurs effets. 1^{er} mémoire (POZERSKI). Les anticorps des toxines solubles, pp. 26-53.

— 2^e mémoire (av. Abut.) Les anticorps des albu. et cell. pp. 132-171.

— 3^e mémoire. Les anticorps normaux, pp. 237-243.
Annales de l'Institut Pasteur, 1909.

NOTHNAGEL et ROSSBACH. — Matière médicale et thérapeutique. Baillière, 1889. Trad. Alquier.

CAMUS et GLEY. — Recherches sur l'immunisation contre les sérums toxiques. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 15 septembre 1910. N° 5, pp. 781-795.

CH. RICHTER. — L'anaphylaxie. Paris, Alcan, édit., 1911, 286 pp.

POUCHET. — Leçons de Pharmacodynamie et de matière médicale. Trois. édit., 1900, 702 pp.

SARVONAT et ROUBIER. — Teneur des divers organes en acide oxalique après l'intoxication par ce corps. *Société de Biologie*, 25 mars 1911, p. 450.

— La fixation du brome et de l'iode par les organismes déchlorurés. *Ibid.*, 25 février 1911, p. 268.

DE WAELE. — Recherches sur l'anaphylaxie contre les toxines et sur le mode d'adsorption des toxines. *Zeits. fur. Immunit. B.* III, 5 pp. 478-503, 1909. *Ibid.*, Du rôle des léci-thines dans l'adsorption et l'action des alcaloïdes, pp. 504-311.

— Sur l'interprétation de l'incubation, *Z. f. immunit. fors. und expér. therapie*, 1909, Bd, IV, pp. 148-155.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION — HISTORIQUE TECHNIQUE

PREMIÈRE PARTIE

FIXATION DES POISONS SUR LE SYSTÈME NERVEUX. LES FAITS CLINIQUES ET EXPÉRIMENTAUX

Diphtérie. — Tétanos

CHAPITRE PREMIER. — Diphtérie. Observations cliniques et expérimentales	31
CHAPITRE II. — Tétanos. Observations cliniques et expérimentales	54
CHAPITRE III. — Etude biologique et chimique de l'adsorption des toxines diphtérique et tétanique par la substance nerveuse et des phénomènes corrélatifs.....	63
CHAPITRE IV. — Considérations générales sur l'adsorption des toxines diphtérique et tétanique par la substance nerveuse. Parallèle entre les deux toxines	92

Tuberculose des centres nerveux

CHAPITRE PREMIER. — Introduction.....	95
CHAPITRE II. — Observation clinique	102
CHAPITRE III. — Tuberculose des animaux avec troubles paralytiques	106
CHAPITRE IV. — Etude biologique et chimique de l'adsorption des toxines tuberculeuses par la substance nerveuse et ses constituants chimiques.....	111

<i>Première partie.</i> — Démonstration <i>in vitro</i> de la fixation des poisons tuberculeux solubles sur le tissu nerveux et de leur activation.....	111
<i>Deuxième partie.</i> — Action des poisons locaux du bacille de Koch sur le tissu nerveux	133
CHAPITRE V. — Recherches sur la malléine	137
CHAPITRE VI. — Conclusions générales sur la fixation des poisons, de la tuberculose et de la morve	140

Intoxications exogènes

CHAPITRE PREMIER. — Fixation des essences sur le système nerveux.....	143
CHAPITRE II. — Fixation des alcaloïdes sur le système nerveux.	156

Auto-intoxications

Auto-intoxications	169
--------------------------	-----

Anaphylaxie

Fixation des poisons de l'anaphylaxie sur les centres nerveux...	177
<i>Pathogénie des phénomènes de fixation des toxines sur le tissu nerveux</i>	181

DEUXIÈME PARTIE

Immunité locale du système nerveux

Les conséquences thérapeutiques

CHAPITRE PREMIER. — Les voies d'infection et d'intoxication du système nerveux	193
CHAPITRE II. — Le système nerveux et l'immunité générale. Les faits. Les conséquences thérapeutiques	200
CHAPITRE III. — Défense des centres nerveux contre les agents pathogènes et leurs toxines. Immunité locale	215
CONCLUSIONS	231
BIBLIOGRAPHIE	235

